UNIVERSITÉ DE BORDEAUX
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1954 — N° 13

# L'Histoplasmose : maladie de Darling

*(Revue générale à propos d'une observation)*

Travail du Service de Clinique des Maladies cutanées et syphilitiques (Professeur JOULIA)

## THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

**présentée et soutenue publiquement le Lundi 18 Janvier 1954**

par

Jean, André, Henri LÉGER

*Né le 19 Novembre 1927 à ANGOULÊME (Charente)*

Élève de l'École du Service de Santé Militaire

Examinateurs de la Thèse { MM. JOULIA, professeur, *Président*
CREYX, professeur
LE COULANT, agrégé
PAUTRIZEL, maître de conf., agrégé } *Juges*

BORDEAUX
IMPRIMERIE SAMMARCELLI FRÈRES
80 bis, Cours de l'Argonne

1954

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543913_0048

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1954 — N° 13

# L'Histoplasmose : maladie de Darling

*(Revue générale à propos d'une observation)*

Travail du Service de Clinique des Maladies cutanées et syphilitiques (Professeur JOULIA)

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

**présentée et soutenue publiquement le Lundi 18 Janvier 1954**

par

Jean, André, Henri LÉGER

*Né le 19 Novembre 1927 à ANGOULÊME (Charente)*

**Élève de l'École du Service de Santé Militaire**

Examinateurs de la Thèse { MM. JOULIA, professeur, *Président*
CREYX, professeur
LE COULANT, agrégé
PAUTRIZEL, maître de conf., agrégé } *Juges*

**BORDEAUX**
**IMPRIMERIE SAMMARCELLI FRÈRES**
80 bis, Cours de l'Argonne
1954

# FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

**DOYENS HONORAIRES :** MM. DUPÉRIÉ, CHELLE
**DOYEN :** M. PORTMANN. — **ASSESSEUR :** M. SIGALAS

## PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. A. MANDOUL, GUYOT, ANDERODIAS, ROCHER, LANDE, DUVERGEY, CARLES, LEURET, PÉRY, LABAT, CHARRIER, DUBREUIL CRUCHET.

## PROFESSEURS :

| | MM. |
|---|---|
| Clinique médicale | CREYX<br>BROUSTET |
| Clinique chirurgicale | PAPIN<br>MASSÉ |
| Clinique d'accouchements | RIVIÈRE |
| Clinique gynécologique | MAGENDIE |
| Anatomie pathologique et microscopique clinique | DE GRAILLY |
| Anatomie | DUFOUR |
| Anatomie générale et histologie | MAYER |
| Hygiène et Clinique de la tuberculose | PIÉCHAUD |
| Médecine légale et médecine du travail | DERVILLÉE |
| Electroradiologie et Clinique d'électricité médicale | REBOUL |
| Chimie | MESNARD |
| Matière médicale | GOLSE |
| Pharmacie | VITTE |
| Physiologie | FABRE |
| Clinique médicale des maladies des enfants | FONTAN |
| Zoologie et parasitologie | SIGALAS |
| Pathologie générale et expérimentale | SARIC |
| Clinique ophtalmologique | BEAUVIEUX |

| | MM |
|---|---|
| Clinique chirurgicale infantile et orthopédie | POUYANNE |
| Clinique des maladies infectieuses | AUBERTIN |
| Chimie biologique et médicale | TAYEAU |
| Physique médicale et pharmaceutique | PIFFAULT |
| Médecine coloniale et Clinique des maladies exotiques | BONNIN |
| Clinique des maladies cutanées et syphilitiques | JOULIA |
| Clinique des maladies des voies urinaires | DARGET |
| Clinique des maladies nerveuses et mentales | DELMAS-MARSALET |
| Clinique d'oto-rhino-laryngologie | PORTMANN |
| Toxicologie et hygiène appliquée | CASTAGNOU |
| Clinique odonto-stomatologique | DUBECQ |
| Botanique et cryptogamie | GIRARD |
| Thérapeutique | N... |
| Hydrologie thérapeutique et Climatologie | DUBARRY. |

## PROFESSEURS SANS CHAIRE :

M. BLANQUET (Physique pharmaceutique)

## MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS :

| | MM. |
|---|---|
| Parasitologie | PAUTRIZEL |
| Physiologie | Mlle ROUGIER |
| Bactériologie | MOUSTARDIER |
| Anatomie pathologique | LÉGER |
| Anatomie | RIGAUD |

| | MM. |
|---|---|
| Pharmacie (1re section) | R. GOLSE |
| Pharmacie (2e section) | MASQUELIER<br>QUILICHINI |
| Pharmacie (3e section) | CAZAUX |
| Biochimie médicale | NEUZIL |
| Pathologie expérimentale | FAURE |

## AGRÉGÉS EN EXERCICE :

| | MM. |
|---|---|
| Médecine générale | F.-J. TRAISSAC<br>BERGOUIGNAN<br>LENG-LEVY<br>LAVIGNOLLE<br>MORETTI |
| Chirurgie générale | LAUMONIER<br>CHAVANNAZ<br>VILLAR<br>TINGAUD<br>DE PAULIS |

| | MM. |
|---|---|
| Obstétrique | CHASTRUSSE<br>FAUGÈRE |
| Ophtalmologie | BESSIÈRE |
| Oto-rhino-laryngologie | DESPONS |
| Dermatologie et syphiligraphie | LE COULANT |
| Pédiatrie et puériculture | VERGER |
| Médecine légale et médecine du travail | L'ÉPÉE |
| Electro-radiologie | LACHAPÈLE |
| Odonto-Stomatologie | BENOIT |
| Urologie | LANGE |

## AGRÉGÉ LIBRE :

M. MAHON (Obstétrique).

## COURS COMPLÉMENTAIRES :

| | MM. |
|---|---|
| Médecine opératoire | LAUMONIER |
| Accouchements | CHASTRUSSE |
| Puériculture | VERGER<br>PÉRY |
| Législation pharmaceutique | COUSTOU |
| Anatomie | CABANIÉ. |
| Cryptogamie | LAUBIE |
| Obstétricie sociale | MAHON. |

| | MM. |
|---|---|
| Organographie et physiologie végétale | TEMPÉRE |
| Chimie biologique analytique | MARQUEVIELLE |
| Chimie analytique | BABIN |
| Pathologie chirurgicale | LAUMONIER<br>VILLAR |
| Zoologie pharmaceutique | BAILENGER |

*Le Secrétaire principal de la Faculté :* ROUGERIE

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

A LA MEMOIRE DE MA MERE.

---

A MA FEMME

---

A MON PERE, A MA BELLE-MERE.

En gage de mon affection et de ma reconnaissance.

---

A MES BEAUX-PARENTS.

---

A TOUS LES MIENS

---

A MES AMIS

---

A MES CAMARADES DU BORDEAUX-ETUDIANTS-CLUB.

« Il est bâti sur pierre. »

---

A Monsieur le Medecin-General Inspecteur R. DEBENEDETTI

*Directeur du Service de Santé de la IV^e Région Militaire,*
*Médecin des Hôpitaux militaires,*
*Membre correspondant national de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris,*
*Membre de la Société Française de Phtisiologie,*

Son dynamisme est communicatif. Il nous a prodigué sa constante bienveillance. Il nous a toujours accueilli avec amabilité. Soucieux de notre vie médicale, il ne nous a cependant pas ménagé les marques d'intérêt qui touchent les jeunes. Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre très respectueux dévouement.

---

A Monsieur le Médecin-Colonel HENRI,

*Médecin-Chef de l'Hôpital militaire Robert-Picqué,*
*Médecin des Hôpitaux Militaires,*

Il a guidé nos premiers pas dans un Hôpital Militaire, en nous faisant profiter de sa grande expérience, alliée à un esprit médical éclairé. Qu'il veuille bien accepter l'assurance de notre vive gratitude et de notre profond respect.

---

A NOS MAITRES DE L'HOPITAL MILITAIRE R.-PICQUE.

---

## A NOS CHEFS DE SERVICE
## DE L'HOPITAL MILITAIRE R.-PICQUE.

MONSIEUR LE MÉDECIN-COLONEL BERTY,
*Chirurgien des Hôpitaux Militaires.*

MONSIEUR LE MÉDECIN-LIEUTENANT-COLONEL FAURE,
*Médecin des Hôpitaux Militaires,*

MONSIEUR LE MÉDECIN-LIEUTENANT-COLONEL CAZEILLES,
*Electro-Radiologiste des Hôpitaux Militaires.*

MONSIEUR LE MÉDECIN-CAPITAINE PUJOL,
*Chirurgien des Hôpitaux Militaires.*

Dans leurs Services, nous avons pu chaque jour augmenter ou perfectionner nos connaissances médico-chirurgicales. Nous les remercions vivement de l'intérêt qu'ils ont porté à nos études, et nous tenons à leur affirmer en ce jour notre attachement très respectueusement dévoué.

---

A MONSIEUR LE MÉDECIN-COMMANDANT FARGEOT,

*Chef de Service de Phtisiologie de l'Hôpital R.-Picqué.*

En témoignage de notre respectueuse reconnaissance.

---

A MONSIEUR LE MÉDECIN-COMMANDANT GRENIER DE CARDENAL,
*Chef de Laboratoire des Hôpitaux Militaires,*
*Chef du Service de Laboratoire et des Maladies infectieuses de l'Hôpital R.-Picqué.*

Son esprit de précision, ses conseils toujours judicieux nous furent du plus grand secours dans l'élaboration de cette thèse. Nous espérons les avoir suivis dans la voie qu'il nous avait tracée.

En témoignage de notre profonde gratitude.

---

A Monsieur le Médecin-Commandant TASEI,

*Chef du Service de Dermato-Vénéréologie de l'Hôpital R.-Picqué.*

Il nous a inspiré le sujet de cette thèse. Pendant trois ans, il a été pour nous en même temps un maître et un grand ancien, tout dévoué à notre enseignement, mais sachant comprendre notre jeunesse. Sa gentillesse et sa modestie n'ont d'égales que ses grandes qualités médicales. Entourant ses malades d'une sollicitude paternelle, se consacrant tout entier à l'art de guérir, apprécié de tous ceux qui l'approchent, civils ou militaires, il représente pour nous le type de médecin cher au Professeur Paul Savy.

Son aide précieuse fut de tous les instants. Elle est inestimable. Nous le prions d'accepter ce travail en gage de sincère gratitude et de respectueux attachement. S'il le lit sans déplaisir, ce sera pour nous la plus belle des récompenses.

A Monsieur le Docteur P. FREOUR.

Il nous a reçu avec son amabilité coutumière. Nous avons bénéficié de ses tout récents travaux sur l'histoplasmose et de son importante documentation.

Nous voulons lui exprimer ici notre vive et respectueuse reconnaissance.

---

A Mademoiselle le Docteur CHEROUX,

*Chef de Laboratoire adjoint de Dermato-Vénéréologie.*

Nous lui devons les beaux clichés qui illustrent notre thèse. Elle nous a toujours accueilli avec le sourire, et nos plus sincères remerciements ne représenteront jamais qu'un faible témoignage de notre gratitude.

---

A Monsieur le Médecin Général CHAVIALLE,

*Directeur de l'Ecole du Service de Santé Militaire.*

---

A NOS MAITRES DES FACULTES DE MEDECINE
DE BORDEAUX ET DE LYON.

---

A NOS MAITRES DES HOPITAUX CIVILS ET MILITAIRES.

---

A MES CAMARADES
DE L'ECOLE DU SERVICE DE SANTE MILITAIRE.

---

# A NOS JUGES

## Monsieur le Docteur R. PAUTRIZEL

*Maître de conférences agrégé*

*Docteur es sciences*

*Directeur du Laboratoire départemental de Sérologie,*

*Expert de l'Organisation mondiale de la Santé,*

*Croix de Guerre*

*Officier d'Académie*

Son amicale bienveillance et ses conseils éclairés ont grandement facilité la mise au point de ce travail. Nous y avons été d'autant plus sensible, sachant la part qu'il prend aux intérêts sportifs universitaires et bécistes. Nous l'assurons ici de notre entière gratitude et de notre respectueuse reconnaissance.

---

## Monsieur le Professeur agrégé LE COULANT

*Médecin dermato-vénéréologiste des hôpitaux*

*Directeur du Laboratoire de la Clinique dermatologique*

*Officier d'Académie.*

Auprès de lui nous avons trouvé l'accueil le plus encourageant. Tout au long de nos recherches, nous avons profité de son aimable sollicitude. Nous lui devons encore plus particulièrement de magistrales interprétations mycologiques et histo-pathologiques. Qu'il veuille bien accepter ici l'expression de notre vive reconnaissance et de notre profond respect.

---

## Monsieur le Professeur CREYX

***Professeur de Clinique médicale,***

*Médecin des Hôpitaux,*

*Officier de la Légion d'honneur,*

*Croix de guerre,*

*Officier de l'Instruction Publique.*

Dans son Service, nos matinées de stagiaire s'écoulaient trop rapidement. Clinicien éminent, littéraire distingué, il nous a fait bénéficier en même temps de sa haute compétence médicale et d'une érudition sans pareille.

Nous le remercions du grand honneur qu'il nous fait en acceptant de siéger dans notre jury de thèse, et nous le prions de trouver en ces lignes la certitude de notre très respectueuse déférence.

## A NOTRE PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR JOULIA

*Professeur de la clinique des maladies cutanées et syphilitiques*
*Expert de l'Organisation Mondiale de la Santé,*
*Chevalier de la Légion d'honneur,*
*Officier de l'Instruction publique,*

Qui nous a fait le très grand honneur de bien vouloir accepter la présidence de notre thèse.

A sa compétence clinique supérieure, alliée à la plus grande bienveillance, nous devons une gratitude sans borne.

Son Service fait honneur à l'enseignement hospitalier donné sous l'égide de la Faculté de Médecine de Bordeaux. Pour tout ce que nous y avons appris lors d'un trop court séjour, nous le prions de trouver ici l'expression de notre sincère reconnaissance et de notre plus profond respect.

CHAPITRE PREMIER

## DÉFINITION - GÉNÉRALITÉS

L'Histoplasmose est une cytomycose réticulo-endothéliale dont l'agent causal : Histoplasma capsulatum DARLING 1906, est un champignon dimorphique qui envahit sous sa forme levuraire les cellules du système réticulo-endothélial de l'homme et des animaux.

L'étude de cette maladie ne présenta pendant de longues années que l'intérêt restreint lié à une infection étiquetée comme rare, géographiquement localisée, habituellement mortelle et dont le diagnostic n'était fait généralement qu'à l'autopsie.

Jusqu'en 1945, la statistique de PARSONS-ZARAFONETIS ne dénombrait que 71 cas d'Histoplasmose pour la plupart d'origine américaine.

A partir de 1946, les grandes enquêtes radio-allergologiques des pneumologistes entreprises aux U.S.A. par PALMER, CHRISTIE, PETERSON, FURCOLOW, expliquèrent la fréquence inusitée des calcifications pulmonaires dans certaines régions en mettant l'accent sur les innombrables formes pulmonaires bénignes de l'Histoplasmose.

Dès lors, l'intérêt suscité par la maladie va croissant. Les observations et travaux sur cette affection se multiplient au fur et à mesure qu'on la découvre un peu partout dans le monde.

Après bien des tâtonnements lors des années antérieures, le premier essai thérapeutique sérieux est réalisé aux U.S.A. en 1950 à partir d'un composé fongicide encore inemployé en médecine générale interne. Cet essai annonce la lutte que services cliniques et laboratoires entament contre une parasitose jus-

qu'alors trop souvent méconnue, toujours fatale dans sa forme généralisée.

En cette fin d'année 1953, si bien des espoirs nous sont permis relativement à un dépistage clinique dont la précocité ne sera désormais influencée que par celle de la consultation du malade, on ne saurait nier cependant que nous sommes encore très imparfaitement armés contre les formes graves d'une affection heureusement bénigne dans le plus grand nombre des cas.

Nous nous proposons de faire ici une revue générale sur l'Histoplasmose en commençant par un rappel historique puis en considérant successivement : la répartition géographique, l'endémiologie, l'agent causal, l'épidémiologie, les données étiologiques, les manifestations cliniques, les aspects pathogéniques et anatomo-pathologiques, l'allergologie, le diagnostic positif, enfin la thérapeutique.

Cette étude théorique sera suivie d'une observation originale dont nous ferons la discussion avant de donner nos conclusions.

CHAPITRE II.

## HISTORIQUE

*C'est en* 1905 *que* Darling, recherchant des cas de Kala-Azar dans la zone du canal de Panama, découvre au cours de l'autopsie d'un noir martiniquais mort sur les chantiers, des corps sphériques encapsulés de 1 à 3 μ de diamètre situés dans le cytoplasme des cellules du S.R.E. du foie, de la rate et des ganglions lymphatiques.

*En* 1906 Darling identifie les mêmes organites à l'autopsie de deux nouveaux cas : un autre noir martiniquais, et un Chinois demeurant en Amérique Centrale depuis quinze ans.

Il considéra cet organite découvert dans les tissus comme un parasite protozoaire proche de Leishamania et lui donna le nom d'Histoplasma Capsulatum.

*En* 1912 *le savant brésilien* Da Rocha Lima étudie comparativement des coupes de tissus d'Histoplasmose, de Lymphangite des solipèdes et de Kala-Azar, et conclut que l'agent de l'Histoplasmose n'est pas un protozoaire mais plutôt un champignon.

Il le rapproche du Cryptococcus Farcinimosus de Rivolta étudié par Marcoue (1895), Tokishiga (1896), San Felice (1906) et cultivé ensuite en série par A. Boquet et L. Nègre (Guerre 1914-1918).

*En* 1925 Darling et Da Rocha Lima sont d'accord pour voir dans Histoplasma Capsulatum Darling 1906, non plus un protozoaire, mais un champignon. Il restait cependant à en amener la preuve définitive par culture.

*En* 1926 Riley *et* Watson rapportent le quatrième cas d'Histoplasmose, le premier depuis les observations de Darling, découvert dans le Minnesota (U.S.A.). Puis successivement deux autres cas sont signalés, toujours aux U.S.A. par Phelps et Mallory (1926) et par Crumrine et Kessel (1931).

Ces observations portaient à six le nombre des cas d'Histoplasmoses reconnues, le diagnostic ayant toujours été fait par l'examen de pièces nécropsiques.

*En* 1932 : *dans l'Etat de Tennessee* (*U.S.A.*), Dood et Tompkins diagnostiquent la maladie du vivant du malade, un enfant mâle de 6 mois, en découvrant le parasite à l'examen d'un frottis de sang. Il s'agit là du septième cas dépisté et premier cas mondial diagnostiqué vivant.

De Monbreun par hémoculture d'abord, puis par ensemencement de la pulpe splénique après la mort du malade, réussit à cultiver le parasite de ce cas, confirmant l'hypothèse émise par Da Rocha Lima : il s'agit bien d'un champignon.

*En* 1934 De Monbreun le décrit sous ses deux formes : phase mycélienne et phase levuraire. L'injection intra-péritonéale à la souris et au singe se révèle positive.

Pour tout dire « l'étude mycologique du parasite faite par De Monbreun n'a guère laissé à ses successeurs que le souci d'en terminer la systématique » (M. Langeron).

Il propose de remplacer la dénomination d'Histoplasmose de Darling par celle de « Cyto-mycose de Darling ».

*De* 1932 *à* 1939 : *on ne reconnaît que peu de cas.*

*En* 1932 : Muller rapporte un cas d'Histoplasmose constaté à Java (Indes Néerlandaises).

Puis les neuvième, dixième et onzième cas connus sont signalés aux U.S.A. par Hansman-Schenken (1934), Amolsch-Wax (1939), Shaffer, Shaul-Mitchell (1939).

*En* 1939, De Monbreun découvre le premier cas d'Histoplasmose animale spontanée en isolant le parasite du chien d'un médecin. Il montre également son inoculabilité à de jeunes chiots par ingestion de culture.

*En* 1941, l'étude de l'Histoplasmose accomplit un nouveau progrès grâce à Zarafonetis-Lindberg et Van Pernis-Benson-Holinger. Ces auteurs, à partir de cultures d'H. c., obtiennent simultanément un antigène permettant des tests cutanés : *l'Histoplasmine* . Ils démontrent la sensibilité cutanée à l'Histoplasmine des animaux et des hommes touchés par l'affection, et considèrent cette réaction comme spécifique.

*Jusqu'en* 1945 cependant, exceptés quelques rares cas d'Histoplasmose localisée, l'évolution de la maladie paraît toujours fatale.

A cette époque aux U.S.A. Christie-Peterson, Palmer, Furcolow, lors d'enquêtes radioscopiques systématiques, remarquent la curieuse fréquence des calcifications pulmonaires dans certains états de l'Est et du Centre-Est alors que les index tuberculiniques n'accusent point la même variation.

Les auteurs suggèrent alors pour expliquer ces faits, l'hypothèse d'un processus autre que la cicatrisation tuberculeuse, en particulier l'atteinte par une des grandes mycoses profondes; et plus précisément la Coccidioïdose ou l'Histoplasmose. Dans des enquêtes complémentaires on constate que ces sujets, porteurs de calcifications pulmonaires et qui ne réagissent pas à la tuberculine, ne néagissent pas non plus à la coccidioïdine — première hypothèse avancée — mais à l'Histoplasmine. Ainsi se trouve soulevé le problème des Histoplasmoses pulmonaires bénignes, spontanément curables, dont on découvre alors aux U. S.A. de nombreux cas.

*A partir de* 1947 *les recherches se multiplient :*

— *En* 1947 (Emmons-Bell-Olson) le parasite est découvert chez des rongeurs et chez des insectes.

— *En* 1949, Emmons démontre la présence des spores dans le sol.

— *En* 1950, Janbon et Bertrand publient à Montpellier l'observation clinique et le protocole histopathologique d'une affection étiquetée pour ces raisons Histoplasmose, en précisant

toutefois que les examens complémentaires —culture et inoculation — feraient l'objet d'une autre publication.

Il s'agirait donc là, vraisemblablement, du premier cas français d'apparence autochtone, la malade n'ayant jamais vécu en dehors de la Métropole.

*En* 1951, CHRISTIE *et ses collaborateurs* apportent les résultats obtenus avec le premier médicament paraissant avoir une action favorable sur l'Histoplasmose : le Vanillate d'éthyle.

*En* 1952, DROUHET et SEGRETAIN, de l'Institut Pasteur de Paris réalisent l'inoculation expérimentale au Hamster Doré qui se révèle l'animal de choix pour la reproduction de la maladie généralisée.

*Enfin en* 1953, *l'Histoplasmose* a été retrouvée en différents points du monde. FURCOLOW et ses collaborateurs (56) d'une part, NILZEN et PALDROCK (86d) d'autre part, ont publié les premières infections de laboratoire observées respectivement aux U.S.A. et en Suède.

A l'heure actuelle, la maladie paraîtrait donc pouvoir se développer sous toutes les latitudes et l'étude de sa répartition géographique va nous permettre de préciser ses localisations à la surface du globe.

## CHAPITRE III.

## RÉPARTITION GÉOGRAPHIQUE

Le continent américain constitue le fief de l'Histoplasmose, et plus précisément certaines régions des *U.S.A.*, *les Etats de « l'East » et du « Middle East »* d'où proviennent les deux tiers des cas connus : Missouri, Ohio, Indiana, Kentucky, Tennessee, Arkansas.

En dehors des U.S.A. des cas relativement nombreux ont été dépistés au *Mexique*, en *Amérique Centrale et du Sud* (Argentine, Brésil, Colombie, Uruguay, Vénézuela).

La prépondérance américaine n'empêche cependant pas l'Histoplasmose d'être à l'heure actuelle une affection de répartition mondiale.

En ce qui concerne l'*Afrique*, plusieurs cas confirmés par culture ont été observés en Rhodésie (Simson-Barnetson-Dormer), en Afrique Australe (Lurie), au Soudan Français (Catanei, Kervran-Aretas) ainsi que récemment encore au Soudan Anglo-Egyptien (Jellife).

On ne sait quelles surprises peut réserver l'*Asie*, mais les renseignements à son sujet sont encore succincts : en Indonésie seulement, plusieurs cas d'Histoplasmose avec culture du parasite à l'appui ont été rapportés parmi la population indigène de Java depuis 1932 (Bing-Hausman et Hiemstra-Muller).

D'autres cas ont été constatés dans les *Iles du Pacifique :* Philippines, Hawaï.

Enfin en *Australie*, un cas unique rapporté en 1948 n'a pas été confirmé par culture (Johnson-Derrick).

*Des cas solitaires d'apparence autochtone* ont été dépistés en *Turquie* (Mutlu-Saglam) et dans différents *pays d'Europe :* en Autriche (Riehl), au Portugal (Wolwhill-Morales) en Espagne (Casas Carnicero-Velasco Alonso), en Bulgarie (Pashev-Rimalovsky-Makovsky), en Angleterre (Lemerick), enfin en France (Janbon et Bertrand).

## CHAPITRE IV.

## ENDÉMIOLOGIE - DONNÉES STATISTIQUES

Les études statistiques sur la sensibilité à l'Histoplasmine ont confirmé ce que la clinique avait indiqué, à savoir que l'Amérique est le lieu d'élection de l'affection. L'Histoplasmose y existe en effet, à l'état endémique, et particulièrement dans la *partie orientale des Etats-Unis*.

Les enquêtes allergologiques à la Tuberculine et à l'Histoplasmine complétées par des examens radiographiques systématiques montrèrent que les réacteurs à l'Histoplasmine variaient suivant les régions dans les proportions de 10 à 60 % des sujets examinés, les régions à haute fréquence de calcifications pulmonaires correspondant avec les hauts index histoplasminiques. (22a, 91a, 56a).

Ces fréquences et index maxima coïncident avec les états de « l'East » et du « Middle East » pour diminuer graduellement en allant vers l'Ouest et les côtes du Pacifique.

*En Amérique Centrale et du Sud*, suivant les pays testés, les index histoplasminiques varièrent entre 14,6 et 29,6 % des sujets examinés en Uruguay (14,6 %), Paraguay (18 %), Argentine (24 %) et Brésil (29,6 %).

Ces dernières années, grâce à l'emploi d'une Histoplasmine standardisée fournie à la demande du Service d'Hygiène Publique des U.S.A., on a pu mener des enquêtes analogues dans différentes parties du monde. Les erreurs imputables aux modalités d'emploi sont réduites au minimum par des techniques d'utilisation bien définies.

*La sensibilité à l'Histoplasmine semble ne pas exister en France et dans les autres pays d'Europe* : Hollande (Orie), Suède (Ustvedt), Suisse (Birkhauser), Grande-Bretagne (Mac Craken), Irlande (Mac Weeney), Roumanie (Ramneantu), au Danemark, en Turquie, en Espagne, en Tchécoslovaquie, en Pologne et en Crète (rapport de Mochi et Edwards).

D'après la dernière statistique suédoise due à Frisk et Hedenius et rapportée par Nilzen et Paldrock à la suite de leurs observations sur plusieurs cas d'infection de laboratoire, seulement 0,6 % de la population de la partie Est de la Suède sont positifs à l'Histoplasmine.

Des résultats partiellement positifs, mais accompagnant l'allergie tuberculinique ont été enregistrés dans un sanatorium d'*Italie Centrale*. Leur interprétation reste encore inexpliquée (Rossinari-Tassinari).

En 1948, Kelly et Woodruff ont dépisté 10 tests cutanés positifs chez 40 tuberculeux originaires d'Europe Centrale hospitalisés dans un sanatorium de Détroit (U.S.A.). Cependant, la situation de cette ville en pleine zone d'endémicité empêche d'éliminer une contamination américaine probable.

Toujours d'après Mochi et Edwards les enquêtes menées aux *Indes*, au *Japon*, à *Hong-Kong* n'ont amené que des résultats négatifs.

*En Afrique du Sud* les recherches effectuées parmi des communautés européennes du *Transvaal* (Dormer-Lurie), ont détecté un pourcentage appréciable de réacteurs positifs à l'Histoplasmine (8 % des sujets examinés) tandis que les enquêtes menées dans le *Natal* à Durban, parmi une population mixte de 2.000 personnes (Européens, Hindous, Bantous) obtenaient une moyenne légèrement inférieure (5 %).

Nous nous étendrons davantage sur ce qui concerne plus particulièrement en Europe, la *Suisse et la France*. Dans chacun de ces deux pays, deux enquêtes différentes ont donné des résultats fort intéressants, qui méritent d'être plus détaillés.

*En Suisse :*

— L'enquête effectuée en 1948 à Zurich par KOLLER et KUHN sur 555 recrues de l'armée d'une part, sur 180 malades avec calcifications pulmonaires de l'hôpital de Zurich d'autre part, ne relève aucune sensibilité à l'Histoplasmine à l'exception de deux sujets ayant vécu l'un à Java pendant 27 ans, l'autre aux U.S.A. pendant 7 ans.

— Voici maintenant *les conclusions de* GRASSET et PRESS à la suite des épreuves qu'ils effectuèrent en 1950 et 1951.

« Une enquête effectuée sur 1.548 étudiants de l'Université de Genève, dans le cadre d'une étude beaucoup plus générale entreprise sous le patronage de l'Organisation Mondiale de la Santé par le Centre international de recherches sur la Tuberculose, ne nous a pas permis de mettre en évidence des réacteurs à l'Histoplasmine chez les étudiants provenant d'Europe. Par contre, le nombre de réacteurs est relativement élevé dans le groupe des étudiants nord-américains (14,85 %). Ces réactions positives sont associées dans plus de la moitié des cas à la présence de calcifications pulmonaires, le plus souvent chez des sujets présentant une réaction négative à la tuberculine ».

*En France :*

— L'enquête de G. ROCHER entreprise en 1950, dans un sanatorium du département du Rhône sur un ensemble de 463 malades n'a pas permis de relever d'allergie à l'Histoplasmine chez ces malades.

— A Bordeaux, P. FRÉOUR en 1951, après avoir attiré l'attention sur la complexité du diagnostic différentiel de l'Histoplasmose, en particulier dans les formes pulmonaires, a exposé les résultats des tests cutanés pratiqués sur 400 enfants en cure de repos dans les différents aériums et préventoriums du Bassin d'Arcachon.

Tous les résultats furent négatifs à l'exception de quelques cas où le test cutané à l'Histoplasmine se montra positif, mais il s'agissait :

— Soit d'enfants anergiques à la tuberculine mais présen-

tant simultanément un test à la coccidioïdine positif. Examens clinique et radiologique négatifs (4 enfants).

— Soit d'enfants hyperergiques à la tuberculine et atteints de primo-infection tuberculeuse très probable (7 enfants).

— Enfin d'un enfant âgé de 9 ans, présentant une anergie à la tuberculine, qui avait été soigné six mois plus tôt, pour une arthrite du genou de nature indéterminée ayant nécessité le port d'un plâtre pendant plusieurs semaines, et sans séquelles cliniques ou radiologiques au moment des tests. La radio initiale ne put être retrouvée.

De cette *enquête internationale* encore bien incomplète ressort la prépondérance endémiologique américaine depuis la région des grands lacs du Nord jusqu'en Amérique du Sud, à l'Est des Montagnes Rocheuses et de la Cordillère des Andes.

Les résultats obtenus en Afrique Australe nous font regretter que des enquêtes analogues n'aient point été menées au Soudan français et anglo-égyptien dont il serait intéressant de connaître le potentiel histoplasmique à la lumière des cas relevés ces dernières années.

En ce qui concerne les autres pays testés, la rareté des cas confirmés et celle des réactions allergiques positives ne nous autorisent pas encore à conclure de façon définitive.

Si l'importance clinique et épidémiologique de ces faits mérite d'être retenue, il sera cependant nécessaire d'entreprendre des investigations allergo-radiologiques sur une plus grande échelle avant de pouvoir juger d'une éventuelle endémicité de l'Histoplasmose ailleurs que dans son domaine propre du Nouveau-Monde ou dans la poche Sud-Africaine.

Remarquons pour terminer, qu'à cette pluralité géographique répond toujours l'intervention du même agent causal dont l'étude mycologique va dégager maintenant, l'individualité.

## CHAPITRE V.

## ÉTUDE MYCOLOGIQUE.

Le champignon responsable de l'Histoplasmose : His'oplasma Capsulatum Darling 1906, appartient à la famille des *Histoplasmacées*. Cette famille fut créé en 1934 par Ciferri et Redaelli pour y ranger à côté de *Histoplasma Capsulatum*, agent de l'Histoplasmose humaine, les champignons *Cryptococcus farcinimosus* (ou Histoplasma farcinimosum) agent de la Lymphangite épizootique des Equidés (102d, 86c), et *Histoplasma Muris* (121c) que ces auteurs considèrent comme une espèce particulière bien que l'Histoplasmose des rongeurs ne soit pas encore une entité admise par tous (Emmons en particulier, 23c).

Histoplasma Capsulatum se présente sous *deux formes :*

— La forme levuraire ou forme parasitique, celle que l'on retrouve dans les tissus infectés.

— La forme mycélienne ou filamenteuse la plus habituellement obtenue dans les cultures.

Morphologiquement, nous allons étudier successivement ses aspects « in vivo » et « in vitro ».

### A) « In vivo ».

Dans les tissus, le champignon se présente en phase levuraire sous forme de petits *corpuscules ronds ou ovoïdes, intracellulaires*, de 1 à 3 μ de diamètre. Le corps cellulaire, bien coloré par le Giemsa, est entouré d'un halo clair non colorable donnant l'impression d'une *capsule*. Il se reproduit par bourgeonnement. Il se fixe électivement dans les cellules du S.R.E.

des grands viscères : rate, foie, poumons, intestin. On le retrouve dans le sang, la moelle osseuse, les ganglions, les lésions cutanées-muqueuses, les excrétats.

B) **« In vitro ».**

Le champignon se présente sous ses deux formes :

1° **Forme mycélienne ou filamenteuse.**

C'est la forme ordinairement obtenue sur les milieux de Sabouraud, gélose glucosée et peptonée à la température ordinaire.

Les cultures se présentent sous forme de colonies en duvet cotonneux qui prennent en vieillissant une pigmentation marron. On y retrouve :

— Des filaments mycéliens larges de 2,5 μ septés et ramifiés.

— Des spores de *trois sortes :*

*a*) Petites spores ou microconidies, rondes ou pyriformes, de 2 à 3 μ de diamètre, décelées ou fixées directement sur le filament et constituant la majorité des spores (70 à 80 %).

*b*) Spores moyennes larges de 8 à 10 μ rondes ou ovales à paroi lisse et membrane à double contour (10 à 20 %).

*c*) Grosses spores ou macroconidies, de 10 à 25 μ de diamètre, à surface couverte d'épines irrégulières qui leur ont fait donner le nom de Chlamydospores tuberculées ou échinulées, représentant 10 % de la totalité. Caractéristiques de l'espèce, ces spores deviennent absentes après plusieurs repiquages.

Les conditions optima de croissance des cultures supposent une température entre 20 et 37° et une humidité à 100 %.

2° **Forme levuraire.**

Elle est plus difficile à obtenir et les conditions nécessaires, plus nombreuses, doivent être rigoureusement observées :

— Température à 37°.

— Milieu à base de sang, peptone, cystéine (1 p. 100) de pH = 7,4.

— Capuchonnage des tubes pour réaliser une augmentation de la tension en Gaz carbonique.

— Enfin, fréquence des repiquages (tous les 4 ou 5 jours).

Suivant les auteurs, la transformation de la forme mycélienne en forme levuraire aurait pour origine la cystéine (Salvin, Nickerson) ou le $CO_2$ (Bullen).

La phase levuraire a une *importance biologique* particulière :

— Virulence accrue, pouvoir pathogène augmenté.

— Pouvoir antigène meilleur : propriété utilisée dans la réaction de fixation du complément.

— Par contre, elle est moins résistante aux conditions extérieures que la phase filamenteuse.

### Considérations générales

— L'humidité est capitale pour ce champignon (croissance optimum à 100 %).

— La température ne permet le développement qu'entre 10 et 40°, mais les spores peuvent vivre six à huit semaines à 5°.

— La petite taille des spores les plus nombreuses ou microconidies expliquerait une contamination éventuelle par inhalation de poussières les contenant.

— Enfin, le milieu de Sabouraud peptoné est le plus favorable à la reproduction des chlamydospores échinulées caractéristiques de ce champignon : elles sont absentes en particulier chez son voisin Histoplasma Farcinimosum.

Si les caractères mycologiques de ce parasite sont bien connus, nous ne pouvons en dire autant de son cycle et nous allons voir toutes les difficultés rencontrées pour établir la liaison entre les résultats des différentes recherches entreprises.

## CHAPITRE VI.

# ÉPIDÉMIOLOGIE

Nous nous bornerons ici à faire une revue générale des acquisitions scientifiques sans essayer d'en dégager autre chose que les *tendances actuelles*.

En effet, si nous possédons quelques maillons présumés de la chaîne épidémiologique de l'Histoplasmose, par contre nous sommes encore incapables de les assembler avec preuves à l'appui.

On a attribué le rôle de Réservoir de Virus successivement à des animaux puis au sol. Les auteurs ne manquent d'ailleurs pas d'arguments scientifiques en faveur de l'un ou de l'autre; par contre, ils deviennent beaucoup moins affirmatifs dès qu'on aborde la question du mode de transmission proprement dit, ou encore le problème des portes d'entrée.

### A. — Les réservoirs de virus

#### 1° *Les animaux.*

Depuis longtemps l'éventualité d'un réservoir animal a éveillé l'attention des chercheurs, et plus précisément on a pensé à une affection des *Rongeurs* transmissible aux animaux domestiques et à l'Homme, soit directement, soit indirectement.

Des cas d'Histoplasmose ont été décrits à l'état naturel chez Rattus Norvegicus (45-46-47). Rattus rattus (80). Mus musculus (88) et Spilogale putorius (47).

En 1947 Emmons, Bell et Olson, opérant en Virginie dans

une zone où l'on avait constaté antérieurement 4 cas d'Histoplasmose humaine et 3 cas d'Histoplasmose canine, capturèrent 1.670 rongeurs. Dans le nombre, 1 souris et 10 rats se montrèrent infectés par H. c.

Conformément aux observations faites en laboratoire les animaux infectés ne présentaient pas de grosses lésions anatomo-pathologiques et le parasite fut isolé à partir du foie et de la rate.

La même année, Olson, Bell et Emmons nourrirent des *Tiques* (Dermacenta Variabilis) sur un chien naturellement atteint d'Histoplasmose. A partir de broyats de ces tiques il réussirent à obtenir des cultures d'Histoplasma capsulatum. Par contre quatre chiens placés au contact du premier n'ont pas contracté la maladie, résultat qui n'est pas en faveur d'une transmission éventuelle par les Tiques.

Parmi les *animaux domestiques*, les chiens (66-80-126) et les chats (2-89) sont plus particulièrement susceptibles de contracter la maladie.

On a observé également des cas solitaires, chez une vache (81), un poulain (101) et un furet (Levine-Dunlop-Graham [121d]).

Enfin la *sensibilité à l'Histoplasmine* a été trouvée chez les bovins, les porcs, les chevaux, les moutons et les volailles tout comme chez les chats et les chiens (24-58-79-81-98-104).

### 2° *Rôle du sol.*

La dernière acquisition en matière d'Histoplasmose est due à Emmons. En 1949, prélevant des échantillons de terre dans une ferme où il avait capturé 7 rats atteints d'Histoplasmose il réussit à isoler deux souches d'H. c. Dans des suspensions aqueuses des deux échantillons correspondants il arriva aussi à retrouver les chlamydospores échinulées caractéristiques de H. c. démontrant par conséquent que le parasite est capable de trouver dans le vol un milieu favorable à sa reproduction sous forme saprophytique (42, 43, 44).

Il est inutile de dire que ces différents résultats allaient ser-

vir de bases à diverses interprétations et donner lieu à des discussions passionnées qui ne sont pas encore closes.

B. — **Les hypothèses actuelles sur la transmission de la maladie**

Elles varient suivant les auteurs et suivant qu'ils attachent plus ou moins d'importance au réservoir animal, au sol ou à ces deux facteurs réunis.

1° *L'hypothèse du réservoir animal* quoique séduisante paraît difficilement défendable dans l'état actuel de nos connaissances.

Le fait que les animaux puissent contracter spontanément l'Histoplasmose n'est pas discutable. De là à les suspecter de constituer un réservoir naturel d'où la maladie puisse se répandre il n'y a qu'un pas. Malheureusement la preuve que la maladie est directement transmissible des animaux à l'homme n'a pas encore été faite.

S'il existe un agent intermédiaire il est encore inconnu.

Le même problème se pose d'ailleurs en ce qui concerne la contagion inter-humaine. Au contraire même certains cas solitaires observés en milieu familial, les autres membres de la famille échappant à l'infection, seraient plutôt contre l'hypothèse d'une transmission d'homme à homme (8-49-73-121-86d). Enfin, on a pu établir que l'homme et les animaux, du moins les animaux domestiques — chiens (113) ou bovins (58) — peuvent être infectés à la même source extérieure.

Dans le même ordre d'idées les index histoplasminiques sont les mêmes chez l'homme et l'animal dans la même région et varient identiquement suivant les régions, ce qui impliquerait, d'après l'Institut Pasteur, un mode de contamination commun.

2° La dernière hypothèse en date, celle du *sol réservoir de spores*, s'appuie sur les nombreux cas d'Histoplasmose pulmonaire bénigne diagnostiqués en particulier aux U.S.A. depuis les grandes enquêtes de 1946.

Elle attache la plus grande importance à la présence du

champignon dans le sol (1-43-44-59-74-132) et à la porte d'entrée respiratoire admettant comme trait d'union, une transmission aérienne par inhalation de poussières contenant les spores.

Cette théorie expliquerait la plus grande fréquence de la maladie chez les enfants et les ruraux plus souvent en contact avec la terre (22).

Aux U.S.A. on a pensé que dans les grandes vallées du Nord-Est, H. c. pouvait être répandu par les eaux d'inondations transportant en suspension un mélange terre-champignon qui déposerait et pourrait par la suite se transmettre par voie aérienne après le retrait des eaux (8).

Il est intéressant de rappeler à ce propos une étude faite par Zeidberg, Dillon et Gass sur la relation existant entre la vitesse des réactions cutanées à l'Histoplasmine et l'humidité du milieu ambiant (133).

3° Pour certains auteurs, *les deux facteurs envisagés* — réservoir animal d'une part, présence du champignon dans le sol à l'état saprophyte d'autre part — pourraient avoir chacun un rôle dans l'épidémiologie de la maladie humaine (44).

Des travaux expérimentaux ont montré, en effet, que les animaux malades excrètent le parasite de la même façon que l'homme, c'est-à-dire dans l'expectoration, les fèces et les urines (50-97-103).

En somme, ce serait l'hypothèse d'un réservoir animal fournissant le sol en parasites où ceux-ci se conserveraient sous forme saprophytique pour atteindre ensuite par une voie encore indéterminée les portes d'entrées de l'organisme humain.

### C. — Le problème des portes d'entrée

Si actuellement la conservation du parasite à l'état saprophyte dans la nature est généralement admise par tous les auteurs, on ne peut en dire autant de la porte d'entrée respiratoire.

— De Monbreun n'exclue pas la contamination possible d'insectes susceptibles de devenir vecteurs par voie transcutanée.

— La voie transmuqueuse, au niveau d'érosions buccales en particulier, peut être envisagée avec autant de raisons.

— Enfin Parsons et Zarafonetis se basant sur la fréquence clinique des lésions intestinales dans l'Histoplasmose mettent au premier plan la porte d'entrée digestive, admettant cependant la porte respiratoire (92).

Comme nous sommes, là encore, dans le domaine des hypothèses, rien n'interdit en effet de penser que les spores puissent être transmises à partir du sol soit par l'air, soit par des insectes, soit par des aliments ou des eaux souillés, soit par divers ustensiles, soit par une autre voie encore inconnue jusqu'aux différentes portes d'entrée admises sans pour cela préjuger de l'importance de l'une ou de l'autre.

Répétons en *conclusion*, que pour l'instant la discussion reste ouverte. Si *la tendance actuelle aux U.S.A.* est en faveur d'une invasion respiratoire par les spores issues du sol aucune preuve définitive n'en a été amenée. On ne saurait non plus éliminer définitivement la possibilité d'un réservoir animal malgré les apparences.

Cependant, quelle que soit l'explication avancée, on ne peut s'empêcher de remarquer que la voie de transmission à l'homme proprement dite reste encore bien obscure pour ne pas dire ignorée.

L'étude de l'Histoplasmose est actuellement en pleine évolution et il serait vain de vouloir bâtir une explication sur des notions encore clairsemées, à l'image de toutes nos connaissances présentes sur la mycologie médicale.

## CHAPITRE VII.

## DONNÉES ÉTIOLOGIQUES

Avant d'aborder l'étude clinique de l'Histoplasmose, nous envisagerons maintenant les rapports de la maladie avec les facteurs étiologiques habituels : âge, sexe, race, habitat. Sans avoir une importance particulière ces facteurs nous donnent quand même des renseignements intéressants.

### Age.

Tous les âges peuvent être atteints mais la maladie semble cependant avoir une prédilection assez marquée pour deux périodes de la vie : la *première enfance* (de la naissance à 10 ans) et l'*âge mûr* (de 40 à 60 ans).

Le plus jeune cas signalé semble être celui de SCHLUMBERGER et SERVICE (1944) qui posèrent un diagnostic d'Histoplasmose pré-mortem (ponction sternale) et post-mortem chez un enfant mâle de 7 semaines au moment de l'hospitalisation et qui mourut deux semaines après.

### Sexe.

Les enfants semblent touchés sans aucune distinction de sexe alors qu'à l'âge adulte le *sexe mâle* paie le plus lourd tribut en subissant l'infection avec une fréquence deux à trois fois plus grande que le sexe féminin.

### Race.

*Toutes les races* se sont montrées sensibles à l'infection. On note simplement une majorité de cas de race blanche, mais certains auteurs ont fait remarquer qu'on devait tenir compte du fait que les peuples de races noire ou jaune consultent moins souvent que les peuples de race blanche.

### Habitat.

Ce serait le facteur présentant actuellement le plus d'intérêt. En effet, la *population rurale* semble plus touchée que la population urbaine tant pour les formes bénignes que pour les formes graves. La cause résiderait dans les contacts plus nombreux avec le sol réservoir de spores — voir chapitre précédent — expliquant en même temps l'atteinte plus fréquente des enfants.

## CHAPITRE VIII.

## CLINIQUE : SYMPTOMATOLOGIE - EVOLUTION

Le tableau clinique de l'Histoplasmose est essentiellement *protéiforme*. Les symptômes si divers par lesquels la maladie peut se traduire ne permettent pas d'en faire une description didactique, et c'est sur la multiplicité de ses aspects que nous voulons nous efforcer d'attirer l'attention du clinicien.

*L'évolution* ne le cède en rien à la symptomatologie. La maladie peut se manifester de façon aiguë, subaiguë, ou plus rarement passer à la chronicité.

*Parmi les formes cliniques on distinguera :*

1. *Des formes bénignes*, fréquemment inaperçues ou bien confondues avec un épisode fébrile banal. De loin les plus nombreuses, on ne les connaît que depuis les recherches américaines de 1946. Elles se localisent avec prédilection sur l'appareil pulmonaire et viennent d'être illustrées par les dernières infections de laboratoire en Suède et aux U.S.A. (86d-56).

2. *Des formes malignes*, évolutives, plus ou moins généralisées, rapidement fatales. Les plus anciennement connues, leur diagnostic était fait d'ordinaire à l'examen des pièces d'autopsie.

Elles sont heureusement, notablement plus rares.

3. *De nombreuses formes intermédiaires* susceptibles d'évoluer soit vers la guérison spontanée rarement — par exemple forme pulmonaire à type de broncho-pneumonie plus ou moins

traînante — soit vers la généralisation à plus ou moins longue échéance à partir d'un foyer primitif en apparence anodin.

*Au point de vue pronostic* la gravité de l'infection semble en rapport avec l'ampleur de l'atteinte anatomique ce qui va nous permettre d'étudier successivement sur le plan clinique :

— *Les différentes formes localisées* parmi lesquelles nous réserverons une place à part à la forme pulmonaire tant pour son importance particulière aux U.S.A. que pour des raisons de diagnostics différentiel. Ces formes localisées pourront avoir des évolutions plus ou moins bénignes, plus ou moins graves suivant que l'infection aura ou non tendance à se disséminer en rapport avec la virulence du parasite et la résistance de l'hôte.

— *La forme maligne généralisée* ou encore disséminée d'évolution toujours fatale.

### I. — Formes localisées.

Elles atteignent principalement les poumons, le tube digestif, la peau et les muqueuses. Les autres localisations sont plus rares, nous les mentionnerons pour mémoire.

#### A. — *Les formes pulmonaires.*

Selon les observations faites à ce jour la période d'incubation de la forme pulmonaire durerait de cinq à dix-huit jours et serait marquée par une sensation de fatigue générale avec anorexie et amaigrissement.

L'invasion s'objective par une *température* en général modérée, mais pouvant atteindre 40° dans certains cas, des *algies* thoraciques sans caractère défini, enfin souvent par un *enrouement* lié à la laryngite histoplasmique qui serait un des symptômes les plus constants.

A la période d'état apparaît une *toux d'irritation* pénible, souvent quinteuse, parfois expectorante. On peut retrouver H. c. dans les crachats.

Cette toux s'accompagne d'une dyspnée plus ou moins intense mais pouvant prendre une allure pseudo-asthmatique.

Enfin, on note souvent des signes de trachéo-bronchite, quelquefois des signes d'épanchement pleural.

La *radiographie* permet de retrouver, selon les cas, trois aspects différents :

— Formes infiltratives localisées.

— Formes disséminées allant du type miliaire au type nodulaire (en particulier type multiple bilatéral).

— Formes adénopathiques hilaires.

*L'évolution* de la maladie est un peu différente suivant les sujets. Les symptômes cèdent habituellement en deux à quatre semaines, mais il arrive que l'allure de l'affection devienne un peu plus grave à type de broncho-pneumonie rebelle.

Signalons cependant que depuis huit ans aux U.S.A. dans les treize dernières épidémies constatées la *mortalité fut inexistante* pour les formes pulmonaires.

La disparition des images radiologiques se fait en cinq à six mois, les lésions étant susceptibles de calcifier (53-57) en quatre à six ans. Ces *calcifications* sont en général multiples, très nettes, parenchymateuses, respectant le hile, parfois expulsées dans l'expectoration sous forme de sable ou de cailloux minuscules.

### B. — *Les formes digestives.*

Parsons et Zarafonetis en présence du grand nombre de cas humains présentant des lésions du tube digestif ont considéré celles-ci comme les portes d'entrée essentielles du parasite dans l'organisme. Sans aller jusque là, l'intérêt des formes digestives réside surtout dans leur *fréquence chez les enfants*. Le tableau clinique est dominé par les troubles digestifs :

— La *diarrhée*, au premier plan, accompagnée souvent de nausées et vomissements.

— *Anorexie et amaigrissement.*

— Enfin les *hémorragies intestinales*, dues à des lésions

ulcérées siégeant en général sur l'Iléon et pouvant aller jusqu'à la perforation.

La *température* est habituelle dans les cas dépistés, mais on pense qu'il existe de *nombreuses formes froides* qui passent inaperçues si peu que les troubles digestifs soient légers et isolés.

On note parfois des adénopathies mésentériques palpables. Le laboratoire découvre toujours l'*anémie avec leucocémie*.

*Evolution :*

*a*) Si la maladie évolue vers la généralisation, les différents symptômes apparaissent graduellement jusqu' à l'issue fatale.

*L'autopsie* permet de retrouver les ulcérations intestinales et des lésions hépato-spléno-ganglionnaires. L'examen histopathologique révèle une muqueuse intestinale bourrée de granulations formées par les histrocytes parasités.

Le cas rapporté par Henderson, Pinkerton et Moore est un exemple typique de cette entérite ulcéreuse à H. c.

*b*) A côté de ces formes graves d'autres restent plus localisées, prenant le tableau de l'*appendicite* par exemple (fréquence particulière aux U.S.A. : 21 cas/2.000 d'appendicite à H. c. à Détroit) ou bien tout simplement restent ignorées. Comme pour les formes pulmonaires il est vraisemblable que ces cas bénins au diagnostic clinique quasi impossible constituent un grand nombre des formes digestives.

C. — *Les localisations cutanéo-muqueuses.*

Ce sont habituellement des *lésions ulcéro-végétantes* à base indurée. Elles siègent sur les téguments, la langue, la muqueuse buccale, le nasopharynx, le larynx, les bronches. On accorde à la *localisation laryngée* une importance particulière : c'est souvent la première à se manifester, très précocement, au stade inflammatoire, avant l'apparition des ulcérations. L'enrouement consécutif peut donc être considéré comme un signal symptôme et bon nombre d'auteurs ont insisté sur cette raucité particulière de la voix au début et au cours de l'Histoplasmose.

D'après Miller *et ses collaborateurs* (1947) on retrouve des lésions cutaneo-muqueuses dans la moitié des cas d'Histoplasmose et sur 45 cas étudiés par eux, ils ont distingué cinq groupes (81a).

1° Ulcérations et tumeurs granulomateuses de la muqueuse buccale 28/45.

2° Papules, plaques, ulcérations cutanées 11/45.

3° Eruptions purpuriques susceptibles d'ulcérations 5/45.

4° Abcès, lésions furonculoïdes, rares.

5° Dermites localisées ou généralisées, plus rares.

Au début ces lésions peuvent être très localisées : on en a décrit à la langue, à la narine, à la lèvre, au pénis.

Plus tard elles peuvent envahir la totalité des téguments sous forme d'éruptions papulo-ulcéro-croûteuses (90).

Ces *lésions diffuses* se compliquent alors de *phénomènes généraux :* température, anémie, leucopénie, signant un stade avancé de l'Histoplasmose.

Au contraire des formes pulmonaires et digestives, les localisations cutaneo-muqueuses offrent des possibilités de diagnostic précoce par reconnaissance de H. c. sur une biopsie.

D. — *Les formes localisées plus rares.*

On a cité :

— Des formes ganglionnaires : les adénopathies pouvant constituer le symptôme dominant de la maladie.

— Des lésions d'arthrite du genou (Key et Large).

— Dans un cas (Crumrine-Kessel) le parasite fut retrouvé dans le pus d'une otite moyenne.

— Des amygdalites à H. c.

### II. — La forme maligne généralisée ou disséminée.

C'est une forme à généralisation progressive rapide, évoluant vers la mort dans tous les cas.

Comme nous l'avons signalé plus haut il serait vain de vou-

loir en donner un tableau clinique précis. Rappelons cependant que la plupart des auteurs insistent sur sa ressemblance fréquente avec le Kala-Azar.

En voici les *manifestations cliniques habituelles :*

— Fièvre de longue durée, plus ou moins élevée, plus ou moins irrégulière.

— Hépatosplénomégalie.

— Troubles sanguins : anémie, leucopémie, hémorragies.

— Atteintes ganglionnaires : parfois à type de polymacroadénopathies.

— Troubles digestifs.

— Lésions ulcéro-végétantes de la peau et des muqueuses.

— Lésions pulmonaires en général massives, à type pseudotuberculeux.

De son côté *le laboratoire révèle :*

— Une anémie type hypochrome (2 à 4 millions de globules rouges).

— Association fréquente de leucopénie.

— Une altération du rapport sérines-globulines avec augmentation relative des globulines, ou même une inversion de ce rapport (92).

— Des signes d'insuffisance rénale : albuminurie en particulier avec parfois présence d'hématies et de cylindres.

Signalons ici que la culture du parasite a pu être faite à partir des urines tant chez les humains infectés que chez les cobayes inoculés (Reid-Scherer-Herbert-Irving).

Quelques auteurs ont rapporté d'autres *manifestations plus rares.*

— Signes d'endocardite valvulaire dans trois cas : Riehl (1922), Moore (1938),, Broders (1942).

— Hypotension artérielle dans trois autres cas rapportés par Henderson (8/4,5), Palmer (9,5/5,5), Parsons (8,5/4,5) et semblant en rapport avec une atteinte surrénale.

— Lésions de l'oreille moyenne (8 cas selon Parsons et Zarafonetis).

— Altérations à type inflammatoire de l'appareil urinaire (Perrin, Martinez Baez, Wohlwill, Morales).

— Atteinte des organes génitaux (Curtiss-Palmer).

— Troubles du système nerveux central (Nilzen-Paldrock).

— Ictère (Madureira Para).

*L'évolution* de cette forme généralisée dure en général de quelques semaines à quelques mois et le malade meurt dans la cachexie. Elle est plus rapide chez l'enfant ou le nourrisson que chez l'adulte. Chez ce dernier on a vu quelques cas, fort rares il est vrai, évoluer sur un, deux, quatre et jusqu'à seize ans.

Nous allons voir comment le système réticulo-endothélial préside une dissémination en règle aussi accélérée.

## CHAPITRE IX.

## ASPECTS PATHOGÉNIQUES ET ANATOMO-PATHOLOGIQUES

Il importe de souligner le rôle prédominant que semble jouer le *Système Réticulo-endothélial* dans l'évolution de la maladie (Ciferri-Redaelli [100]-Watson [128]).

Dès leur introduction dans l'organisme, si l'on en croit les observations faites sur les Histoplasmoses expérimentalement provoquées chez l'animal (100) les éléments fongoïdes sont phagocytés par les *monocytes*. Dans ces cellules macrophages, appartenant au système réticulo-endothélial, ces éléments se multiplient en même temps qu'ils sont transportés aux organes riches en tissu réticulo-endothélial tels que la rate, le foie, les ganglions lymphatiques et la moelle osseuse.

Quelle que soit la porte d'entrée — respiratoire, digestive, cutanée ou muqueuse — le phénomène est identique; ainsi dans les poumons par exemple, les premières cellules envahies sont toujours les histiocytes alvéolaires (25-128).

Dans les organes atteints se développent des *granulations* à type pseudo-tuberculeux (30, 70, 100). Chacune d'elle consiste en une masse caséeuse centrale entourée d'une couronne granuleuse où l'on retrouve des macrophages, des lymphocytes, des fibroblastes, des cellules plasmatiques et fréquemment des cellules géantes.

La coalescence de plusieurs foyers de caséification peut amener la destruction d'une partie importante de l'organe envahi, ou même parfois sa destruction totale comme dans le cas des surrénales (99).

A partir du foyer infectieux primaire du système réticulo-endothélial, l'infection peut se propager ensuite à la plupart des autres organes (100) soit directement de proche en proche, soit à distance par le système circulatoire, mais le foyer primitif reste toujours le système réticulo-endothélial.

Les seuls tissus paraissant ne jamais subir l'invasion sont la zone corticale des os et le cartilage (31-92) bien que ces tissus puissent subir cependant des atteintes indirectes par l'intermédiaire de leurs zones de croissance envahies par du tissu de granulation (Key et Large [69]).

Si les modalités de l'infection histoplasmique sont encore hypothétiques, par contre de sérieuses raisons cliniques et expérimentales incitent à penser que les *principales portes d'entrée* sont représentées par l'appareil respiratoire et l'appareil digestif (12-74-77-92).

Plus accessoirement, semble-t-il, des lésions cutanées et muqueuses pourraient ouvrir une porte à l'invasion.

A partir des trois voies précédentes — respiratoire, digestive, cutaneo-muqueuse — on a pu réaliser l'infection expérimentale d'animaux de laboratoire (3-10-38-50-119), et pour ces expériences, suivant les auteurs, les deux phases (ou aspects) du champignon, levuraire et mycélienne, ont été utilisées.

Enfin, la porte d'entrée serait susceptible d'influencer le type des lésions dans un même organe : ainsi, dans les poumons, le type « miliaire » répondrait à une diffusion hématogène tandis que le type « nodulaire multiple bilatéral » répondrait à une infection bronchogène (Furcolow [52]).

CHAPITRE X.

## ALLERGOLOGIE - HISTOPLASMINE - TESTS SEROLOGIQUES

Lorsqu'en 1941 on réussit à obtenir un antigène, *l'Histoplasmine*, à partir des cultures d'H. c. on pensa tenir là un moyen diagnostic de choix. En effet, la positivité des tests cutanés à l'Histoplasmine fut démontrée d'abord chez des animaux inoculés, puis chez des humains atteints d'Histoplasmose confirmée et les auteurs considérèrent alors la réaction comme spécifique (131-127).

Depuis, des doutes sont apparus sur cette spécificité et on a proposé diverses *réactions sérologiques* auxquelles on peut faire les mêmes reproches, comme d'ailleurs pour tout phénomène biologique quel qu'il soit.

Voyons d'abord les modalités d'emploi de l'Histoplasmine et les résultats acquis à ce jour.

### I. — L'Histoplasmine.

*L'antigène* préparé actuellement aux U.S.A. est obtenu à partir d'une culture mycélienne d'H. c. sur un milieu spécial ne pouvant donner lieu de par son action propre à des réactions anaphylactiques : le milieu liquide de Smith. Cette culture est submergée, puis filtrée sur bougie de Berkefeld, lorsqu'elle atteint de deux à trois mois d'âge.

Le filtrat constitue l'antigène que l'on stabilise par une solution au 1/10.000 d'éthylmercurithiosalicylate de Na (firme Lily). Il est atoxique et doit être conservé au froid.

En règle générale *on utilise le produit en dilution au* 1/1.000

dont on injecte 1/10 cc. dans le derme. Cependant des dilutions moins poussées doivent être employées pour révéler la sensibilité de certains sujets (dilution au 1/500, au 1/100).

Le matériel dont on se sert (seringue, aiguille) doit être rigoureusement propre pour éviter la souillure et la dénaturation de l'antigène.

La réaction est lue 48 heures plus tard et ne peut être considérée comme positive que si la papule obtenue dépasse 5 m/m de diamètre (79-91). Signalons au passage combien il est parfois difficile d'apprécier la réaction lorsque ce diamètre avoisine 5 m/m et le nombre de cas qu'on est alors obligé en toute honnêteté de classer sous l'étiquette « douteux » (P. Fréour).

Suivant les auteurs la *sensibilité cutanée* apparaît de deux semaines à trois mois après le début de l'infection par H. c. (21-91-127-131). En principe, cette sensibilité dure des années après la guérison de l'infection, mais dans certains cas on a pu la voir disparaître spontanément avec la fin de la maladie (122-133). Elle peut également disparaître lorsque l'infection prend une forme évolutive et en particulier lorsqu'elle s'oriente vers la forme maligne disséminée (19-55).

On ne saurait trop insister sur cette *anergie* des formes graves de l'Histoplasmose. Comme pour beaucoup d'autres affections cette anergie — terme classique — est peut-être plus exactement une absence de réaction allergique provoquée, due à une perturbation du rapport antigène-anticorps conformément aux théories modernes (R. Pautrizel).

En d'autres termes, il y aurait : soit une diminution considérable de la production des anticorps par l'organisme intensément infecté, soit au contraire, une production fortement accrue. L'inhibition du phénomène biologique se ferait dans un cas par excès d'A.G., dans l'autre par excès d'A.C.

On voit tout de suite le reproche qu'on peut faire à un test négatif, susceptible d'être seulement un vice de forme, et par conséquent n'offrant pas un argument majeur contre le diagnos-

tic. Si nous nous en tenons au test positif, il semble bien, lui, indiquer une infection passée ou présente à H. c.

D'où vient donc que certains auteurs aient pu *douter de sa spécificité* ? C'est que l'Histoplasmine donne des réactions positives chez des sujets infectés par des champignons très divers, les antigènes correspondant à ceux-ci n'étant guère plus spécifiques.

— Expérimentant sur les animaux, Olson (88) a noté des réactions croisées avec la Blastomycine (antigène Blastomycès), la Coccidroïdine (Coccidioïdès) et l'Haplosporangine (Haplosporangium).

— Chez l'homme, Smith, Saïto *et collaborateurs* (122) après statistiques faites sur 286 sujets présentant des réactions à la coccidioïdine positives trouvent que 30 % en moyenne de ces sujets réagissent à l'Histoplasmine.

Etudiant d'autre part, les cas de 31 sujets atteints de coccidioïdose prouvée, alors qu'ils étaient antérieurement indemnes de toute parasitose, ils constatent que le test à la coccidioïdine devient positif dans tous les cas, mais que simultanément le test à l'Histoplasmine devient très positif dans 11 cas et douteux dans 20 cas.

C'en est assez pour prouver l'existence d'une réaction croisée Histoplasmine-Coccidioïdine dont la fréquence va de pair avec l'intensité de la réponse coccidioïdique. Tout vient de ce que les *préparations antigéniques* actuelles sont encore des complexes chimiques comportant les antigènes de groupe et d'espèce en plus de la fraction spécifique du genre.

Ces difficultés non encore résolues ont amené les auteurs à rechercher des tests sérologiques qu'ils espéraient plus spécifiques que la réaction cutanée.

### II. — **Tests sérologiques.**

Dans le même ordre d'idées, au titre de l'allergie, on a pu déceler la présence d'anticorps humoraux chez les sujets atteints d'Histoplasmose par diverses réactions de laboratoire (11-14-15-54-87-94-107-108-110-117-125).

Les plus usitées sont, en France, celles préconisées par l'Institut Pasteur.

— *Test d'agglutination au collodion* (Saslaw-Campbell, 1948) : utilisation de particules de collodion sensibilisées avec l'Histoplasmine et mises en contact du sérum suspect.

— *Réaction d'hémagglutination* (Norden, 1949) : même principe en utilisant à la place du collodion des hématies de mouton.

— *Réaction de fixation du complément* (Saslaw-Campbell, 1949) en partant d'un antigène tiré de la forme levure de H. c.

Les résultats des trois réactions sont similaires : leur intensité est en rapport étroit avec la gravité de l'Histoplasmose et l'ampleur de l'atteinte viscérale, encore ne sont-elles pas toujours positives dans les cas d'Histoplasmose maligne évidente. Elles le sont encore bien moins dans les formes bénignes ou chroniques.

D'après les auteurs scandinaves (Nilzen-Paldrock), ces tests sérologiques donnent lieu à des *réactions croisées*, tout comme les tests cutanés (21-28-48-60-62-63-91-114-122).

De plus, au point de vue des rapports entre tests cutanés et sérologiques, une réaction cutanée positive n'implique pas nécessairement la détection des anticorps dans la circulation. Les A.C. humoraux se révèleraient plus tôt que la sensibilité cutanée, seraient de nature transitoire et leur présence dans la circulation objectivée par la positivité des tests sérologiques serait un test de gravité de l'infection (46).

Enfin, pour eux, les réactions croisées qu'ils nomment hétérologues seraient en général plus faibles que les réactions spécifiques ou homologues et on pourrait réduire notablement leur importance par l'emploi d'A.G. sélectionnés utilisés dans les limites de dilution bien définies (28-62-63-75-114-125).

Il est encore *difficile de conclure* à la suite de ces recherches récentes très incomplètes mais à l'heure actuelle on s'accorde à reconnaître au test à l'Histoplasmine une valeur clinique très relative. On ne saurait fonder sur lui seul, un diagnostic ferme,

et on fera les mêmes réserves en ce qui concerne les tests sérologiques proposés.

Les recherches doivent s'orienter avant tout vers une *purification de l'A.G.* susceptible de ne retenir que la fraction spécifique du genre Histoplasma et permettant alors de tabler avec certitude sur les réactions biologiques (R. Pautrizel).

Rappelons seulement pour terminer le rôle que garde l'Histoplasmine dans les grandes études statistiques. Tenant compte alors du faible pourcentage d'erreurs, imputables à la Coccidioïdose ou quelques rares autres mycoses, l'Histoplasmine a une réelle valeur indicatrice au point de vue endémiologique.

CHAPITRE XI.

## DIAGNOSTIC

### A. — Diagnostic positif.

La clinique ne peut suffire à elle seule pour porter le diagnostic d'Histoplasmose étant donné le polymorphisme de l'affection. Nous avons vu d'autre part, les réserves à apporter aux résultats des tests cutané et sérologiques. Un diagnostic ferme ne peut donc s'appuyer que sur la *recherche mycologique* qui suppose trois éléments : la découverte du parasite dans l'organisme infecté par l'examen histologique, son isolement par culture, et son inoculation à l'animal.

#### 1° *Examen histologique.*

Le diagnostic histologique est basé sur la découverte du parasite *intracellulaire* dans des préparations diverses après coloration :

— Frottis de sang (H. c. inclus dans les mononucléaires).

— Produit de ponction du sternum, de la rate, du foie.

— Biopsie ganglionnaire.

— Biopsie de lésions cutanées ou muqueuses.

— Crachats, selles, urines.

— Liquide de tubage gastrique.

Il s'y présente sous la forme levuraire caractéristique de son existence tissulaire, à l'intérieur des cellules macrophages du S.R.E.

### 2° *Culture du parasite.*

Elle se fait à partir des mêmes produits pathologiques, à l'aide de prélèvements multiples et répétés.

On obtient la *forme mycélienne* sur milieu de Sabouraud glucosé à la température ordinaire.

La culture est lente, on l'active en l'additionnant au bout d'une semaine de Pénicilline (20 U.O./cc.) et de Streptomycine (40 mg./100 cc.).

*La forme levuraire* pousse sur gélose au sang cystéinée à 37°.

A Bordeaux P. Fréour a obtenu d'excellents résultats avec le milieu suivant conseillé par Peterson :

— Peptone Difco 5 g.

— Glucose 5 g. à dissoudre dans eau distillée jusqu'à 475 cc.

— Agar-agar 10 g. ; à mélanger sur flamme, amener à ébullition, autoclaver 15 minutes, refroidir.

— Plasma 25 cc. : mélanger et porter dans boîte de Pétri, ceci pour 500 cc. de milieu. La culture est très abondante dès le deuxième jour à l'étuve à 37°.

### 3° *Inoculation à l'animal.*

Par ordre de décroissance la sensibilité des animaux inoculés avec H. c. semble être la suivante : Hamster Doré, Singe, Jeune chien, Rat et Souris, Lapin et Cobaye.

— *Le rat et la souris* ont été spécialement mis à contribution dans le but de reproduire chez eux une affection mortelle. Les voies intra-veineuse et intra-cérébrale se sont montrées plus efficaces que la voie intra-péritonéale. Celle-ci donne une faible mortalité et des lésions anatomo-pathologiques peu étendues où l'on retrouve H. c. : abcès sous-cutanés et profonds, micropolyadénopathies, granulations abdominales.

Chez l'animal cliniquement guéri le champignon peut persister plusieurs mois dans la rate apparemment saine (Catanei).

— *Le Hamster Doré* (Mesocricetus Auratus), petit rongeur

de Palestine amené à vivre en captivité devient très réceptif à diverses infections, entre autres, la Leishmaniose, ce qui a conduit E. Drouhet et G. Segretain à rechercher sur cet animal le pouvoir pathogène de H. c. (41c).

« Dans leurs expériences pratiquées sur trois jeunes Hamsters inoculés par voie intra-péritonéale avec une phase levure d'H. c. (souche 2.752 de l'Institut d'Oswaldo Cruz) et morts respectivement 36, 39 et 39 jours après, les auteurs n'ont pas constaté les réactions granulomateuses du type chronique rencontrées chez la souris et le rat.

Chez le Hamster, l'Histoplasmose est généralisée et se manifeste par une prolifération considérable des cellules du S.R.E. qui, adaptées à la macrophagie, sont bourrées d'Histoplasmes. L'envahissement des organes (poumons, foie, rate, moelle osseuse, rein, ganglions) semble se faire par voie sanguine, les parasites étant fréquents dans les vaisseaux sanguins autour desquels l'infiltration est particulièrement intense.

Ils sont exclusivement intra-cellulaires, sous forme de corpuscules levuriformes de 1 à 5 μ, parfois bourgeonnants. Leur nombre par cellule varie suivant les organes, atteignant 20 à 25 dans le foie, la rate, le poumon ou la moelle osseuse ».

### B. — **Diagnostic différentiel.**

H. c. pouvant attaquer la plupart des organes du corps, un grand nombre de maladies sont à éliminer lors du diagnostic clinique, maladies par ailleurs très différentes les unes des autres.

Rappelons encore une fois avant tout la ressemblance de l'Histoplasmose dans les cas classiques avec la Leishmaniose viscérale ou *Kala-Azar* qui devra donc constituer le chef de file du diagnostic différentiel.

Pour le reste, suivant la prédominance et la localisation des lésions, le diagnostic différentiel s'appliquera à des maladies très diverses.

— Les *cas pulmonaires primaires* doivent être séparés en premier lieu

des formes tuberculeuses analogues,
des autres mycoses pulmonaires,
des broncho-pneumonies à germes bactériens.

— Où il y a des *lésions cutanées ulcéreuses* on doit penser à

la Leishmaniose cutanée,
la Syphilis,
la Tuberculose,
aux Néoplasmes.

— Lorsque dominent *les adénopathies* on devra éliminer la maladie de Hodgkin, le lymphosarcome, les leucémies, la tuberculose.

Nous nous en tiendrons à cette brève énumération non sans souligner qu'un diagnostic différentiel d'Histoplasmose est susceptible d'en'raîner une revue quasi générale de la Pathologie médicale.

## CHAPITRE XII.

## APERÇUS THÉRAPEUTIQUES

Bien que quelques résultats favorables aient été obtenus avec les différentes médications utilisées jusqu'à maintenant, en particulier avec les sulfamides (4, 6, 16 a, 29, 30, 86) et dans une série de cas traités avec le Vanillate d'éthyle (20), on ne reconnaît pas encore de thérapeutique spécifique à l'Histoplasmose.

Jusqu'en 1951, on signale seulement *quelques rares malades cliniquement guéris :*

— Cas de Catanéi et Kervran au Soudan français, en 1945 : guérison par deux injections, de 1 cc. de Lipiodol chacune, dans la poche purulente sous-cutanée de la face contenant du pus à Histoplasma Capsulatum (17).

— Cas de Alonso et Freijo : guérison d'une lésion cutanée à Histoplasma Capsulatum localisée à la narine par la Sulfadiazine (4).

En dehors de ces deux cas très particuliers, on peut encore noter d'après Meleney (78g) l'action quelquefois bienfaisante de l'Antimoine sous ses formes trivalentes (Fouadine) ou pentavalente (Néostam) et cette du curettage de lésions très localisées.

— Cas de Mantéli et Froy : sujet traité par des injections de Néostam encore vivant et bien portant quatre mois après.

— Cas de Strong; curettage d'une lésion cutanée minime et isolée.

— Cas de Simson : sujet traité par la Fouadine, puis par Diamidine et Fouadine alternées, encore vivant en 1950.

Malheureusement, chez bien des sujets traités de façon semblable, l'évolution abou'it quand même à une issue fatale si bien que l'on peut se demander s'il ne s'agit pas là de cas d'esp'ces susceptibles d'évoluer favorablement indépendamment de toute thérapeutique.

Parmi *les autres substances essayées* sans aucun bénéfice, citons les arsenicaux, les iodures, la quinine, l'atébrine, les sulfamides en général et les antibiotiques.

Les travaux de Levy sur la souris expérimentalement infectée, publiés en 1945, concluent à l'inefficacité totale de l'Iodure de Sodium, du Néostam, de la Fouadine, de la Sulfanilamide, de la Proflavine, du Thymol, et du Propionate sodique.

La *Radiothérapie* a été très discutée. Souvent employée initialement à la suite d'erreurs de diagnostic, certaines manifestations de l'Histoplasmose pouvant être étiquetées néoplasmes, son ac'ion est estimée nuisible par Parsons et Meneley.

Au point de vue chirurgical, la *Splénectomie* tentée dans le cas d'Amolsch et Wax fut suivie de mort trois semaines après.

En 1951, Campbell et Saslaw ont démontré chez la souris infectée expérimentalement par Histoplasma Capsulatum l'inocuité des injections de Streptomycine, an'ibiotique qui possède, « in vitro », une action stimulante sur la forme mycélienne. Ils trouvèrent également que l'Atébrine protège partiellement la souris contre le parasite.

La même année, Christie, Middleton, Peterson et Mac-Vickar publient les résulta's obtenus par eux en traitant douze cas d'Histoplasmose généralisée avec un nouveau composé fongicide : le *Vanillate d'éthyle* ou Ester éthyle de l'acide Vanillique.

Ce produit utilisé jusqu'alors dans le traitement local de certaines mycoses superficielles des pieds s'était révélé inhiber

« in vitro » les cultures d'Histoplasmes à la dose de 20 mmgrs pour 100 cc. de milieu au plasma à 37°.

Il se présente sous forme de capsules gélatinées, à 0,50 grs de poudre cristallisée, à prendre « per os ». La dose optima à répartir en 4 à 6 prises est de 45 grs par jour pour un adulte. Elle doit être atteinte progressivement après avoir donné 15 grs puis 30 grs. Cette posologie permet d'obtenir en principe des concentrations sanguines de Vanillate d'éthyle de 20 à 30 mmgrs pour 100 cc., seules efficaces. Au-dessous, le produit est inactif, à partir de 40 mmgrs il est toxique; or, son élimination étant variable d'un sujet à l'autre, et chez le même sujet d'un jour à l'autre, il est absolument nécessaire d'effectuer quotidiennement une mesure de la concentration sanguine.

Chez l'enfant, les concentrations actives sont atteintes en principe sur la base d'une dose de 1,5 gramme/kg de poids et par jour, en commençant par 0,5 g/kg/jour.

En cas de diarrhée, tant chez l'adulte que chez l'enfant, ces doses habituelles doivent être augmentées en conséquence, parfois considérablement, pour réaliser ces concentrations adéquates.

Enfin, il est préférable d'agir avec prudence et, sauf urgence, d'arriver aux concentrations thérapeutiques en une ou deux semaines, par doses lentement progressives.

Comme l'exposent Christie et ses collaborateurs dans leurs conclusions, la marge de sécurité entre les doses actives et les doses toxiques est vraiment trop étroite pour qu'on puisse considérer le produit comme une thérapeutique de pratique courante. Seule, la gravité du pronostic de la maladie généralisée justifie son emploi et dans 5 cas sur 12, il semble bien que les auteurs aient obtenu des résultats prometteurs. En effet, les patients, tous les cinq des enfants, étaient en bon état général, un ou deux ans après le traitement suivant les cas.

Christie et ses collaborateurs insistent cependant sur l'impossibilité de prévoir à l'avance l'action du médicament : la virulence du parasite et l'influence du terrain étant des causes déterminantes dans l'évolution de la maladie.

Si l'on en croit l'Institut Pasteur de Paris, la *Propamidine* associée au Vanillate d'éthyle renforcerait l'action favorable de celui-ci sur les lésions cutanées et muqueuses. Ce même produit aurait donné, toujours en association, de bons résultats dans les formes pulmonaires aux U.S.A.

En 1953, un nouveau composé s'est révélé capable d'inhiber « in vitro » Histoplasma Capsulatum. Il s'agit de la 2 *Hydroxystilbamidine*. Très active sur la Blastomycose, la Coccidioïdose et la Torulose, elle n'a cependant pas tenu les espoirs qu'on avait mis en elle relativement à l'Histoplasmose et n'a rien donné dans plusieurs cas sur lesquels on l'a utilisée.

Telles sont les données actuelles sur la thérapeutique de l'Histoplasmose. Le choix évidemment n'existe pas, mais on peut espérer que les recherches en cours nous apporteront dans les années à venir des moyens nouveaux où s'allieront pour le plus grand bien des malades un emploi facile et une action efficace.

## OBSERVATION ORIGINALE

Nous allons rapporter maintenant une observation recueillie à Bordeaux dans le Service de Dermatologie du Médecin-Commandant Taséi, à l'Hôpital Militaire Robert-Picqué, et étudiée dans le Service de M. le Professeur Joulia : Clinique des Maladies cutanées et syphillitiques.

Qu'il nous soit permis de remercier à nouveau tous les membres de ce service auprès desquels nous avons toujours trouvé la plus grande compréhension et l'aide souriante. Notre gratitude s'adresse plus particulièrement à M. le Professeur Le Coulant, M. le Docteur Pautrizel, M^lle^ le Docteur Cheroux, M. le Médecin-Commandant Tasei.

### Un cas d'Histoplasmose contractée au Gabon.

M. L. R..., 55 ans, est évacué en avril 1953 du Gabon sur Bordeaux, en raison de son état de santé.

I. — ANTECEDENTS.

Père décédé à 44 ans de laryngite tuberculeuse.

Une sœur décédée à 25 ans de tuberculose pulmonaire.

Son épouse est en excellente santé, ainsi qu'une fille unique, mariée, ayant 5 enfants.

Depuis 1922, exploite au Gabon, les essences forestières. Existence rude dans une région particulièrement insalubre : forêts, marigots, grande humidité. De santé robuste, a présenté tout au long de son séjour en A.E.F. de nombreuses infections cutanées des membres inférieurs dont certaines ont entraîné une suppuration avec abcès profonds (pieds, jambes). Poids habituel : 65 kilos.

II. — HISTOIRE DE LA MALADIE.

*Juillet* 1952. — Apparaît une lésion inflammatoire de la muqueuse gengivale, limitée au pourtour de la première molaire gauche supérieure.

*Octobre* 1952. — Extraction de cette dent.

*Novembre-Décembre* 1952. — Stomatite ulcéreuse peu importante, traitée et améliorée par glycérine iodée.

*Fin décembre.* — Voyage en France (une semaine).

*Le 7 janvier* 1953. — Reprend ses occupations dans la forêt. Ses proches ont l'impression que ce retour au Gabon donne « un coup de fouet » à la maladie.

*Fin janvier.* — La « stomatite ulcéreuse » a gagné tout l'hémipalais G. jusqu'au raphé et une dysphagie très prononcée s'est installée entraînant un gros amaigrissement.

*En mars.* — Le côté droit de la muqueuse palatine est envahi. On procède à deux nouvelles extractions dentaires ainsi qu'à une biopsie. L'Institut Pasteur de Brazaville qui examine la pièce émet l'hypothèse d'une blastomycose.

Traitement appliqué : streptomycine, pénicilline pendant quelques jours puis iodure de potassium, 6 gr. par jour pendant 15 jours à deux reprises.

Différents examens pratiqués à ce moment auraient montré :

— Radioscopie pulmonaire : image normale.

— Foie : déborde les fausses côtes de trois travers de doigts.

— Rate : palpable.

— Transit intestinal normal.

— Urine : traces d'albumine.

Poids : 57 kilos.

III. — EVACUE SUR LA FRANCE: nous l'examinons fin avril.

Sujet amaigri, teint jaune pâle, muqueuses légèrement décolorées, très fatigué, il ne peut guère conserver la station debout. Indifférent en partie au milieu extérieur, même lorsqu'il s'agit de son affection: chez lui, il délaisse complètement le courrier de son entreprise, fait qui a particulièrement frappé son entourage.

*Sialorrhée* abondante qui le confine dans un mutisme dont il

ne sort que pour répondre aux questions posées, par monosyllabes et d'une *voix rauque* et éteinte.

Dysphagie intense ne permettant qu'une alimentation liquide.

*Les lésions de la cavité buccale* siègent au niveau des muqueuses gingivales supérieures droite et gauche, en arrière des prémolaires, comblant les alvéoles déshabitées des molaires extraites, s'étendent sur les deux tiers postérieurs de la voûte et sur le voile dont elles ne respectent que son bord libre et la luette.

L'ensemble offre un aspect granulomateux, constituant une nappe formée de bourgeons hémisphériques (taille d'un petit pois) rouge-jaune, assez fermes au toucher, sensibles et ne saignant pas.

Au niveau des alvéoles, la muqueuse est plus tourmentée, parsemée d'ulcérations et d'érosions recouvertes d'un enduit pultacé. L'haleine est très fétide.

La plupart des dents sont mobiles.

Le pharynx est indemne de lésions. Le larynx n'a pu être examiné en raison de la douleur provoquée.

*Un petit ganglion*, perçu seulement à la palpation, est découvert dans la région sous-maxillaire gauche, mobile et non douloureux.

Les autres territoires ganglionnaires sont indemnes de toute adénopathie.

Les téguments grisâtres, ternes, secs, ne présentent aucune atteinte.

L'abdomen est souple, non douloureux. Les parois amaigries, permettent de vérifier l'absence de masse suspecte et de liquide. *Le foie* est augmenté de volume (flèche mamelonnaire 20 cm.). Son rebord est lisse, ferme, non douloureux.

*La rate* déborde les fausses côtes de deux travers de doigts.

Albuminurie à 0,20. T.A. 12-8.

Température normale.

Par ailleurs, examen clinique négatif en particulier au niveau de l'appareil pulmonaire. L'hospitalisation est refusée par le malade et par sa famille.

## IV. — EVOLUTION — TRAITEMENT.

A) 1er *au 22 mai : traitement anti-mycosique général.*

Sur la suspicion d'une mycose profonde et en attendant les

résultats des examens de laboratoire (biopsie lésions buccales, culture), on prescrit un traitement à l'I.K., 12 grs par jour pendant trois semaines.

Progressivement, sans que l'on puisse parler de cicatrisation, on a l'impression d'une amélioration : l'aspect endo-buccal se modifie; les enduits sanieux et la fétidité de l'haleine disparaissent, les lésions les plus végétantes s'affaissent.

Si expectoration et sialorrhée paraissent plus abondantes, la dysphagie s'atténue permettant une alimentation plus variée et plus substantielle, quoique passée à la « moulinette ». L'état général bénéficie de cet apport alimentaire. Psychiquement, le changement est manifeste : le malade est plus gai, plus présent, il s'occupe à nouveau de son courrier.

Des *radiographies* de tout le squelette ainsi que de l'appareil pulmonaire sont pratiquées. Il n'existe aucune lésion osseuse radio-visible. Mais la radiographie pulmonaire montre la présence dans toute la région sous-claviculaire droite d'une importante opacité de type aréolaire, alternant avec des images de trame et des amas nodulaires. Le profil montre que ce processus est situé dans la presque totalité du lobe supérieur (Médecin-Lieutenant-Colonel Cazeilles, Médecin-Commandant Fargeot).

A gauche, aspect normal.

La bacilloscopie révèle la présence de *nombreux B.K.*

B) 22 *mai au* 27 *juin : traitement de la tuberculose pulmonaire.*

L'I.K. alors arrêté est remplacé par un traitement streptomycine-rimifon.

Après une vingtaine de jours, on note :

— Diminution de l'expectoration, la sialorrhée demeurant toujours importante.

— Etat endo-buccal : à peu près stationnaire pour les lésions déjà décrites mais apparition sur le sillon sublingual d'*éléments bourgeonnants* qui constituent un petit chou-fleur du volume d'une noisette. D'autres bourgeons, plus petits, apparaissent dans l'interstice des incisives inférieures et sur la face vestibulaire de la gencive inférieure. Le petit ganglion sous-maxillaire, inapparent jusque-là, atteint maintenant le volume d'une grosse noix. Du côté droit, symétriquement, les téguments sont soulevés par une

masse comportant *trois ganglions durs*, non douloureux, mobiles et indépendants.

La flèche hépatique atteint 22 cm. Rate sans changement.

Apparition assez soudaine d'*œdème des membres inférieurs*, œdème mou, gardant le godet, remontant jusqu'aux genoux.

Etat général sans changement.

*Laboratoire :*

*Sérologie* sanguine : négative.

*Urée* sanguine : 0,28 ‰.

*Réaction de Gros :* 1,2.

*Taux de Prothrombine :* 100 %.

*Electrophorèse* qualitative normale.

*Protides totaux :* 71 ‰ — Rapport S/G normal.

*Lipides :* 6,80 ‰.

*Cholestérol :* 1,04 ‰.

*Numération : hématies*, 3.850.000; *leucocytes*, 4.800.

*Formule leucocytaire :* P.N., 71; P. Eosino, 4; Lympho, 20; Mono, 5.

T.S. : 2: T.C. : 7'30.

*Urines :*

Culot : absence d'éléments cellulaires.

Sucre : 0.

Albumine : 0,70.

Urobiline : excès ++.

Sels : 0.

Pigments : 0.

*I.D.R. à l'Histoplasmine :* 0.

A la *tuberculine :* 0.

Le 25 juin : une nouvelle *radiographie pulmonaire* montre : ébauche de nettoyage des lésions sous-claviculaires droites. Disparition du flou péri-focal. Aspect rétractile manifesté par une élévation de niveau de la scissure moyenne (Médecin-Lieutenant-Colonel Cazeilles, Médecin-Commandant Fargeot).

C) 27 *juin au* 19 *juillet : traitement de l'Histoplasmose* (*Vanillate d'éthyle*).

Le 5 juin, le champignon en cause avait été identifié à la clinique dermatologique (Pr. Joulia). 48 heures plus tard, nous était

parvenue de l'Institut Pasteur de Paris (Dr Segretain) confirmation du type mycologique; en même temps, le Dr Segretain nous avait signalé les travaux d'Amos Crhristie et Coll. sur l'action thérapeutique du Vanillate d'éthyle. Grâce au concours bienveillant des Autorités U.S. (1) le produit nous était fourni.

*Le traitement est commencé le 27 juin* à la dose de 15 gr. (30 capsules en quatre prises), puis on augmente progressivement. Dès les premiers jours, on observe une diminution de l'appétit, une sensation de fatigue accrue. Le 1er juillet, le malade absorbe 40 gr. Le prélèvement de sang effectué à 18 heures, 6 heures après la deuxième prise, donne une concentration de 0,30 mg/cc. Le soir même surviennent des signes d'intoxication : nausées, vertiges, diarrhée, cyanose des ongles. Il est très vraisemblable que peu après l'absorption, la concentration a dépassé 0,30 mg/cc.

Le lendemain, nous redescendons à 20 gr. pour nous y maintenir, la concentration variant de 0,28 à 0,18 et le malade, malgré ses efforts, ne parvenant pas à obsorber plus de 40 capsules par 24 heures.

Dans les jours qui suivent (début juillet), nous constatons :

La disparition presque complète de la fétidité de l'haleine.

La persistance de la sialorrhée et de la dysphagie.

*Au niveau des lésions :*

Celles du palais : aspect moins turgescent, plus propre.

Celles de la gencive inférieure et antérieure, ainsi que le chou-fleur du sillon sublingual se creusent et paraissent fondre.

Aucune modification des adénopathies.

*L'état général*, malgré un traitement associé de protection hépatique et antianémique décline rapidement.

L'asthénie est telle que le malade ne peut plus quitter le lit.

La température oscille entre 38-39°.

T.A. s'effondre. T.A. 8-5.

Peau et muqueuses prennent une teinte blanc-jaune.

(1) Nous tenons ici à remercier plus particulièrement M. Ch. Adams, vice-consul des Etats-Unis à Bordeaux, qui s'est mis à l'entière disposition du Médecin-Commandant Tasei, médecin traitant, pour effectuer toutes les démarches en vue de l'obtention du médicament.

Notre gratitude s'adresse aussi au Public Health Service, à l'Air Transport et aux Laboratoires E.-R. Squibb and Sons, de New-York, qui nous ont fourni abondamment et gracieusement le Vanillate d'éthyle et la documentation correspondante.

Œdème des membres inférieurs remontant jusqu'aux genoux.

Pas d'ascite, transit intestinal normal.

Foie et rate inchangés.

Urines normales en quantité, acajou.

*Après chaque absorption de V.E.*, selles diarrhéiques, cyanose des phalanges distales et sous-unguales.

Le 15 il n'est plus possible d'administrer le produit.

Le 19, *exitus*.

*Laboratoire :*

Albumine : 1,20 g./l.

Thymol test : 40.

Cholestérol : 0,78 ‰.

Numération : 1.500.000.

Leucocytes : 3.600; H.G. : 65 %; Poly N. : 60; Eos. 1; Lympho. : 20; moyens M. : 16; Myélocytes N. : 3; Hématies nucléées : 2 %.

V. — ETUDE MYCOLOGIQUE (Prof. Le Coulant).

A) *Recherche du parasite dans l'organisme du malade.*

1° *Biopsie des lésions buccales* après coloration par Hémalun-Erythrosine et Hotchkiss-Mac-Manus.

« Sous un épiderme d'apparence normale, mais dans lequel on trouve par place une exocytose assez marquée de lymphocytes et polynucléés qui se groupent dans de petites logettes à la partie supérieure du corps muqueux, le derme dans toute l'épaisseur de la coupe est le siège d'un infiltrat très dense où voisinent quelques polynucléés, lymphocytes et plasmocytes mais surtout de volumineux histiocytes en particulier de gros éléments à un ou deux noyaux réguliers bien colorés dont le protoplasme très important parfois vacuolaire loge une quantité considérable d'Histoplasmes.

» Les vaisseaux sont dilatés et gorgés de sang; on ne trouve pas de lésions de leur paroi. »

2° *Expectoration.*

Dans les crachats, on retrouve des éléments ovalaires libres ou intra-cellulaires de 4 à 6 μ de diamètre et présentant un double contour.

3° *Ponction biopsique du foie et de la rate post mortem* (coloration au Mac Manus).

a) Foie.

« Il est difficile de reconnaître la structure hépatique étant

donné l'importante lyse post mortelle, mais on voit parfaitement au Mac Manus les petits corps des histoplasmes colorés en totalité en rose avec à une des extrémités un corps en croissant plus fortement teinté en rouge fuschia. Certains de ces éléments sont très volumineux (environ 3 à 6 μ) d'autres beaucoup plus petits (environ 1 à 3 μ); ils sont intra-cellulaires mais de nombreux autres sont extra-cellulaires. »

b) Rate.

« Beaucoup moins endommagée que la précédente biopsie, on y reconnaît le fin grillagé réticulé à point de départ vasculaire fortement coloré par le Mac Manus. Le fond de la préparation teinté en rose pâle permet de reconnaître les cellules de la série blanche; les vaisseaux sont très nettement délimités par une vitrée colorée en rouge sombre. On y retrouve de très nombreux corpuscules colorés en rouge à limites nettes avec un corpuscule polaire de couleur rouge fuschia. Ces éléments parasitaires sont beaucoup plus nombreux que dans le foie. »

B) *Culture du parasite.*

L'ensemencement a été fait à partir des lésions buccales, des crachats et des selles, dans le Service de Laboratoire du Médecin-Commandant Grenier de Cardénal (H. M. R.-Picqué).

1° *Aspect macroscopique.*

a) Culture sur gélose au sang à la température du laboratoire : pousse rapide, aspect membraneux, ferme, à surface plissée, de teinte grisâtre.

b) Culture sur gélose de Sabouraud à la température du laboratoire : belle culture, rapide, duveteuse, blanche et plicaturée sur les bords, rayonnée à centre saillant jaune rose, craquelée, rappelant la culture d'un trichophyton plicatile (Fig. 1 : 4 cultures respectivement de gauche à droite aux 12e, 20e, 42e et 59e jours).

c) Culture sur bouillon : culture se présentant sous forme de petites plaquettes discoïdales, d'un demi-centimètre environ de diamètre, et flottant dans le milieu liquide.

2° *Aspect microscopique* (fig. 2).

Culture filamenteuse obtenue sans capuchonnage en milieu de Sabouraud sec :

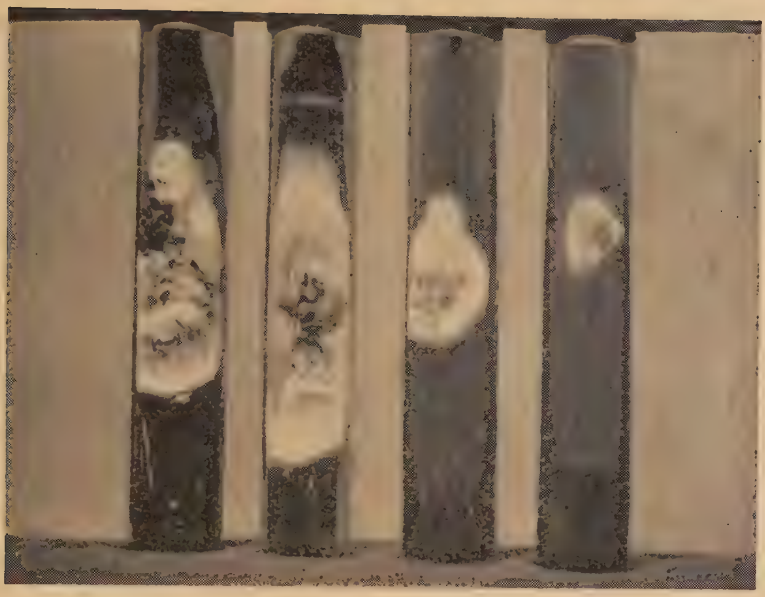

*Fig. 1 Docteur Chéroux.*

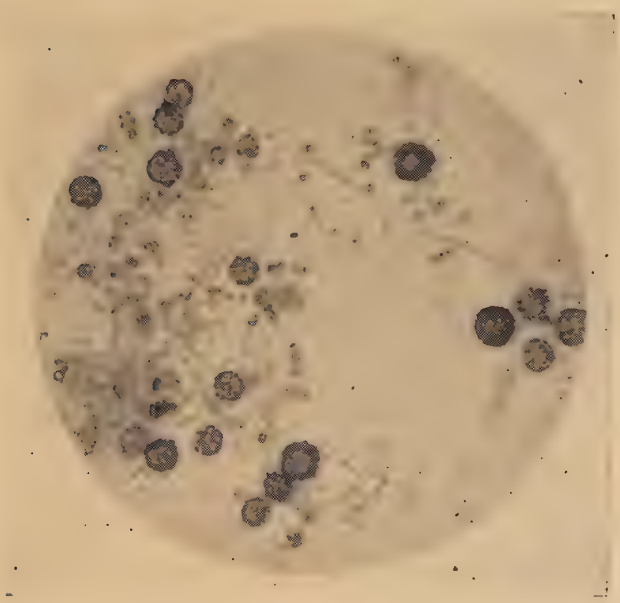

*Fig. 2 (Docteur Chéroux).*

« Après dissociation d'un fragment de culture dans le sérum physiologique, on constate, au microscope à contraste de phase, l'existence d'un feutrage de gros filaments à double paroi, cloisonnés à longs intervalles et bourgeonnant sur leur partie latérale. On note la présence de quelques rares grosses spores arrondies à surface dentelée ayant l'aspect de roue dentée dont on voit parfaitement la capsule à double contour et le contenu fait de grains très réfringents ».

C) *Inoculation à l'animal.*

On a inoculé un Hamster par voie intrapéritonéale à partir d'un fragment de biopsie des lésions buccales. L'animal est mort au bout de 1 mois; nous donnons à la suite les résultats des examens de préparations de Foie et de Poumon.

a) Foie (fig. 3).

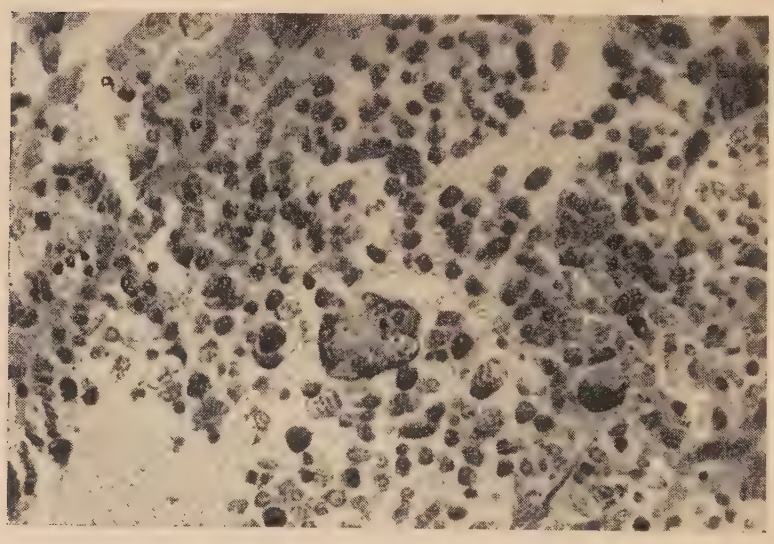

*Fig.* 3 (*Docteur Chéroux*).

« La structure du foie est facilement reconnaissable avec ses lobules typiques. On ne trouve pas de dégénérescence des cellules hépatiques. L'histoplasme se trouve inclus dans des cellules de type réticulaire plus ou moins volumineuses, certaines à type de

cellules géantes comportant des noyaux en couronne au nombre d'une vingtaine parfois. Le parasite se trouve localisé à la périphérie de la cellule au voisinage du noyau. Le centre de la cellule est coloré en rose et prend un aspect amorphe. Il existe une sclérose inter-lobulaire très importante à point de départ péri-veineux (péri-portal) ».

b) Poumon.

« Dans le poumon très largement infiltré d'histiocytes volumineux, on retrouve également, mais en moindre quantité, des parasites intra-cellulaires très facilement colorés par le Mac-Manus avec coloration de fond par le bleu de toluédine qui permet une cytologie topographique remarquable ».

## Discussion.

Il semble que le cas que nous rapportons ici soit la première observation de la zone africaine équatoriale et plus précisément du territoire du Gabon de l'A.E.F.

Il est donc intéressant de considérer maintenant le problème de l'*Histoplasmose africaine* qui n'a guère retenu jusqu'ici l'attention des auteurs bien qu'il paraisse dépasser la rareté et la dissémination des cas signalés. En voici une brève revue :

— *Au Soudan anglo-égyptien :*

Deux cas signalés par DUNCAN et ses collaborateurs en 1943 et 1946. Un cas par JELLIFE en 1949.

— *Au Soudan français*, deux cas signalés par CATANEI et KERVRAN en 1945, et par KERVRAN et ARETAS en 1947.

— *En Afrique australe et en Rhodésie* plusieurs cas confirmés par culture et signalés respectivement par SIMSON et BARNETSON en 1942 et par DORMER et LURIE en 1945.

— Enfin d'après LANGERON-VANBREUSEGHEM un cas dont nous n'avons retrouvé trace nulle part dans la littérature aurait été signalé par FRIESS et DELVOYE en 1947, sans doute en Algérie.

*Les enquêtes endémiologiques* entreprises en Afrique australe ont donné des résultats non négligeables. Il semblerait souhaitable que de telles enquêtes soient menées maintenant au Soudan anglo-égyptien, en A.O.F. et en A.E.F. : peut-être révéleraient-elles une endémicité notable de la maladie de Darling dans ces régions.

— Les *lésions constatées*, très longtemps localisées, seraient surtout des abcès froids, certains susceptibles de guérir spon-

lanément (cas de Catanei et Kervran); la généralisation serait plus tardive.

— L'*étude mycologique* dans l'organisme et les cultures confirme qu'on se trouve en présence du parasite décrit par Darling en 1906, sauf pour les cas du Soudan français, en ce qui concerne ses dimensions « in vivo » sensiblement plus grandes (5 à 15 μ) que celles données par les auteurs américains (1 à 5 μ). De plus, dit Catanei : « la virulence de cette souche dans les conditions expérimentales sur le cobaye et la souris blanche caractérisée par son peu de tendance à la généralisation correspond à celle qui donnait un caractère local tout à fait spécial à l'Histoplasmose humaine dont elle est issue ».

Kervran et Aretas signalent d'autre part l'identité de morphologie et de taille de leur parasite « in vivo » avec celui découvert par Lecene au cours de la guerre 1914-1918 dans une tumeur de l'épaule chez un noir africain (voir E. Brumpt, *Précis de Parasitologie*, 1936). Est-ce suffisant pour qu'on puisse parler avec Vanbreuseghem d'une espèce africaine particulière, à *pouvoir pathogène atténué* ? Nous ne le pensons pas car cet auteur fait état d'une situation généralement extra-cellulaire du parasite alors que les rapports expérimentaux lus par nous, signalant la fréquence des formes libres, insistent cependant avant tout « sur le parasitisme intra-cellulaire caractéristique des lésions dues aux champignons du genre Histoplasma » (Catanei).

Les autres auteurs africains confirment l'identité morphologique du parasite isolé par eux avec le parasite américain décrit par Darling. D'ailleurs, l'évolution et la clinique du cas Kervran-Aretas sont conformes à celles de l'Histoplasmose généralisée classique ainsi que les lésions constatées à l'autopsie.

Enfin, le cas décrit par nous a permis de cultiver une souche en tous points semblable aux souches américaines étudiées antérieurement dans le Service de Clinique Dermatologique de

l'Hôpital Saint-André à Bordeaux : nous avons retrouvé « in vivo » les dimensions habituelles, et expérimentalement l'inoculation au Hamster a démontré la virulence du parasite.

Ceci nous invite à parler maintenant du *diagnostic* de l'Histoplasmose :

— *Le rôle essentiel reste au laboratoire*, l'identification mycologique constituant le seul moyen actuel de porter un diagnostic ferme en présence du polymorphisme clinique habituel à la maladie.

— *En clinique*, cependant, au moins dans les cas analogues aux nôtres, la coexistence de l'Hépatosplénomégalie avec des lésions muqueuses d'aspect granulomateux doit éveiller l'attention, surtout si le sujet suspect arrive d'une zone tropicale ou sub-tropicale.

Cette notion d'endémicité tropicale, lorsqu'elle est absente, ne doit pas faire éliminer forcément l'Histoplasmose. La découverte de nouveaux cas dans des pays où la maladie était inconnue jusqu'alors en est une preuve; d'un autre côté, les études allergiques européennes et les contaminations de laboratoire constatées en Scandinavie, sans permettre une conclusion définitive, nous autorisent à supposer que peut-être le champignon peut s'acclimater partout.

Dans le même ordre d'idées, il n'est pas inutile de rappeler ici une constatation d'actualité : celle de la plus grande fréquence relative des grandes mycoses profondes. Cette fréquence est-elle réelle ou bien les recherches cliniques sont-elles davantage orientées dans ce sens ? Assistons-nous à un développement soudain des champignons parasites ou bien avons-nous seulement appris à mieux les dépister au milieu des étiquettes différentes qui leur furent si souvent données : l'étiquette cancéreuse en particulier ?

Il est encore trop tôt pour se prononcer. Néanmoins, devant le fait accompli, on peut dès maintenant prévoir l'ampleur que vont prendre dans les années à venir les travaux concernant l'épidémiologie de ces parasites.

Abordons maintenant le *problème des portes d'entrée* de l'Histoplasmose. Nous avons vu qu'il y en avait trois officiellement admises.

En ce qui concerne notre cas, la première atteinte cliniquement reconnue fut la lésion inflammatoire de la muqueuse gingivale au niveau de la première molaire gauche supérieure. Y a-t-il quelques objections ? Apparemment, le tube digestif semblait tout à fait normal, mais la raucité de la voix pose l'hypothèse d'une atteinte laryngée primitive. Il n'a malheureusement pas été possible de faire préciser à la famille la date d'apparition et l'intensité de cette altération par rapport à la normale.

Enfin, si certains auteurs considèrent les ulcérations intestinales comme des chancres d'inoculation, pourquoi ne pas envisager de façon identique les multiples abcès profonds des membres inférieurs présentés par notre sujet au cours de son séjour en A.E.F. Soyons prudents toutefois dans l'interprétation d'infections somme toute banales chez les Européens appelés à vivre en pleine brousse et admettons comme plus logique l'atteinte primitive de la muqueuse gingivale. Rappelons encore le cas de Catanei-Kivran : les auteurs retrouvèrent dans les antécédents une lésion traumatique de la muqueuse buccale, causée par un de ces morceaux de bois dont se servent les indigènes en guise de brosses à dents, remontant à deux ans, et persistant sous forme d'une petite cicatrice indolore.

Jusqu'ici, notre cas entre dans le *cadre classique* des formes graves de l'Histoplasmose à quelques exceptions près.

Nous avons retrouvé :

— Des lésions muqueuses avec adénopathies localisées;

— Une hépato-splénomégalie marquée;

— L'anémie (de 3.850.000 à 1.500.000 à la fin);

— La leucopénie (de 4.800 à 3.600);

— L'albuminurie (de 0,20 g. à 1,50 g./litre) avec œdèmes des membres inférieurs;

— La baisse de la T.A. (12-8 à 8-5) puis son effondrement brusque;
— L'anergie (test cutané histoplasmine : 0);
— Une laryngite histoplasmique possible;
— Enfin, présidant à l'apparition de toutes ses manifestations, l'incroyable rapidité de l'évolution.

Par contre :

— La température n'apparut qu'en fin d'évolution;
— On n'a pas noté d'altération du rapport sérines/globulines;
— Pas de troubles digestifs en dehors de la dysphagie due vraisemblablement à une atteinte locale;
— Enfin, les modifications du cholestérol sanguin (de 1,04 g. ‰ à 0,78 g. ‰) signaient une insuffisance hépatique grave.

A côté de ce tableau clinique quasi-complet, la particularité de notre malade réside essentiellement dans l'*association de l'Histoplasmose avec une Tuberculose pulmonaire* apparue, si l'on en croit les renseignements d'origine familiale, entre mars (radioscopie normale) et mai 1953 (diagnostic radiologique des lésions).

Ces lésions sont-elles imputables au bacille de Koch ou à Histoplasma Capsulatum ? L'intervention du B.K. semble indiscutable : on l'a trouvé dans les crachats et les lésions réagissent de façon appréciable à un traitement Streptomycine-Rimifon poursuivi pendant un mois.

Il est difficile de dire si son action est solitaire, car à la période terminale des Histoplasmoses disséminées, on connaît la fréquence des localisations pulmonaires massives à type pseudo-tuberculeux dues à Histoplasma Capsulatum.

Quoi qu'il en soit, il s'agirait ici d'une forme tertiaire aiguë excavée. Quelle interprétation pouvons-nous en donner :

— Infection exogène toujours possible;
— Ou réinfection endogène que peuvent faire envisager

l'hérédité (voir antécédents) et la présence de calcifications para-hilaires.

Les deux hypothèses sont à envisager et nous ne pouvons être affirmatifs.

Certains auteurs donnent pour fréquente l'association Histoplasmose-Tuberculose. A notre connaissance, on n'en relève que quelques cas dans la littérature. D'après les avis les plus autorisés, la relation entre les deux affections serait aussi indirecte que dans bien d'autres cas : la Tuberculose trouvant un terrain plus favorable chez un sujet déjà débilité — fut-ce par l'Histoplasmose ou une autre maladie — et agissant au titre d'infection intercurrente venant aggraver un pronostic déjà sombre.

Tel était le cas de notre malade : association d'une Histoplasmose disséminée et d'une Tuberculose pulmonaire aiguë. L'atteinte profonde de l'état général s'objectivait par des tests allergiques négatifs tant à la Tuberculine qu'à l'Histoplasmine. Soulignons encore cette Anergie des formes graves, aux dires des auteurs classiques, ou encore, suivant les modernes, cette impossibilité de révéler une réaction selon les perturbations du rapport antigène-anticorps énoncées plus haut.

Pouvions-nous *espérer une action thérapeutique favorable* à ce stade de la maladie ? Il semble bien que non !

En face d'une Tuberculose associée à une Histoplasmose disséminée se posait un double dilemme :

1° Employer une Streptomycine agissant électivement sur le B.K. mais active « in vitro » sur Histoplasma Capsulatum. Nous ne savons pas encore si l'inocuité constatée par Levy chez la souris infectée s'applique à l'homme.

2° Employer simultanément un Vanillate d'éthyle peu maniable par suite des difficultés du dosage et d'une toxicité encore accrue pour un organisme déficient.

Seul le pronostic fatal peut guider une telle thérapeutique dont l'application chez notre malade n'a pas empêché l'évolution vers la cachexie.

Nous pouvons porter au crédit du traitement Streptomycine-Rimifon l'amélioration partielle des lésions pulmonaires. Par contre, en toute objectivité, c'est pendant son application que nous avons assisté à l'éclosion des éléments bourgeonnants du sillon sub-lingual et à l'extension des adénopathies.

S'agirait-il d'une action favorisante de la Streptomycine ou bien tout simplement de la reprise d'une évolution légèrement freinée par le traitement antimycosique banal antérieur ?

De son côté, le Vanillate d'éthyle semble avoir eu une action locale appréciable. Le Médecin-Commandant Tasei a constaté jour après jour un lent nettoyage des lésions muqueuses, une ébauche de fonte des éléments bourgeonnants.

Hélas, la rapidité de l'évolution n'a pas permis de confirmer cette action favorable.

Relativement à l'état général, les auteurs américains ne paraissent pas avoir obtenu plus de succès dans les cas d'Histoplasmose disséminée à sa phase terminale avec atteinte profonde de la fonction hématopoïétique, de la fonction hépatique et de la fonction rénale.

Remarquons que leurs cas heureux portent sur 5 enfants. Si l'opinion classique veut que l'évolution chez eux soit plus accélérée que chez l'adulte, ils sembleraient donc toutefois mieux réagir au traitement par le Vanillate d'éthyle que celui-ci.

Enfin, ne négligeons pas non plus l'énorme avantage d'un diagnostic de début, qui réside essentiellement dans la conservation de la valeur physiologique du terrain.

Cette dernière constatation nous amène à insister pour terminer sur deux points d'intérêt vital :

— Pour faire un diagnostic précoce d'Histoplasmose, prenons note de cette nouvelle fréquence relative des mycoses profondes et sachons employer, le cas échéant, devant des manifestations cliniques suspectes, les moyens que nous offre le laboratoire.

— Un diagnostic précoce nous permettra d'utiliser un produit actif mais toxique comme le Vanillate d'éthyle sur un

organisme possédant encore toutes ses ressources. Peut-être alors réussirons-nous à enrayer le cours d'une infection aussi grave avec les mêmes résultats que les thérapeutes américains.

L'étude de cette observation, premier cas d'Histoplasmose disséminée traitée en France par le Vanillate d'éthyle, aura atteint son but si elle réussit à souligner l'importance récente que vient de prendre la maladie de Darling dans les études cliniques et épidémiologiques modernes.

## CONCLUSIONS

Après avoir fait une revue générale de la maladie de Darling, nous rapportons une observation qui paraît être le premier cas signalé en A.E.F. (Gabon). Nous en dégagerons maintenant les notions les plus importantes.

1° Géographiquement, l'Histoplasmose a largement dépassé son cadre primitif. Certes, le continent américain reste son domaine d'élection mais les cas solitaires retrouvés un peu partout dans le monde semblent prouver des possibilités d'acclimatation dans des conditions très différentes.

2° Les résultats endémiologiques confirment la répartition géographique des cas signalés. La prépondérance américaine ne se discute pas. Les enquêtes parcellaires menées à travers le reste du monde demandent à être complétées (Asie, Afrique, Europe), avant de pouvoir juger de l'importance endémique de l'Histoplasmose dans ces régions.

3° Les acquisitions épidémiologiques de ces dernières années doivent être prises en considération avec les hypothèses avancées : réservoir animal de parasites, ou sol réservoir de spores, ou intervention de ces deux facteurs. La voie de transmission du champignon de ces réservoirs aux différentes portes d'entrée reste encore inconnue. La tendance actuelle aux U.S.A. incrimine les spores du sol transmises par les poussières de l'air.

4° Le polymorphisme clinique constitue un des caractères importants de la maladie. On peut penser que le facteur terrain joue un rôle essentiel dans l'évolution; les formes généralisées malignes sont notablement plus rares que les formes bénignes localisées, en particulier pulmonaires (U.S.A.).

5° L'Histoplasmose réalise une atteinte élective du système réticulo-endothélial dont les macrophages subissent un parasitisme intra-cellulaire caractéristique du genre Histoplasma.

6° Les préparations antigéniques actuelles rendent infidèles les résultats des tests biologiques : test cutané et tests sérologiques. L'Histoplasmine garde cependant une valeur endémiologique statistique incontestable.

7° Le diagnostic repose sur les moyens du laboratoire, c'est-à-dire l'étude mycologique du parasite : à partir de l'organisme du malade, dans les cultures, par inoculation à l'animal (le Hamster Doré constituant le matériel de choix).

8° Nous ne tiendrons pas compte de quelques réussites exceptionnelles avec diverses thérapeutiques. Seul, à l'heure actuelle, le Vanillate d'éthyle peut dans certains cas influencer favorablement l'évolution fatale de la maladie, mais nous regretterons le manque de maniabilité de ce médicament.

## SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes Condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes Confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

VU :
Le 14 janvier 1954.
POUR LE DOYEN,
*L'Assesseur :*
R. SIGALAS.

*Le Président de Thèse :*
P. JOULIA.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
Bordeaux, le 16 janvier 1954.
*Le Recteur :*
E. DELAGE.

## BIBLIOGRAPHIE


0 Absher-Cline. — *Am. Rev. Tuberc.*, 1949, 59, 643.

0a Agress-Gray. — *Am. J. Dis. Child.*, 1939, 57, 573.

1 Ajello-Zeidberg. — *Science*, 1951, 113, 662.

2 Akün. — *J. Am. Vet. M. A.*, 1950, 117, 43.

3 Allen. — *Am. J. Trop. Med.*, 1948, 28, 857.

3a Almeida-Da Silva Leicaz. — *Fol. Clin. Biol.*, 1939, 11, 65.
— *Ann. Fac. Méd. Sao-Paulo*, e941, 17, 561.

4 Alonso-Canceila Freijo. — *Arch. Urug. Méd.*, 1944, 24, 193.

4a Amolsch-Wax. — *Am. J. Path.*, 1939, 15, 477.

5 Arblaster. — *Thorax*, 1950, 5, 333.

5a Bablet. — *Ann. Inst. Past.*, 1941, 66, 397.
— *Biol. Medic.*, 1947, 26, 3.

6 Balina-Herrera-Bosq-Negroni. — *Rev. Argent. dermato-sif.*, 1943, 27, 453. Rapporté par Canceila Freijo.

7 Bass. — *J. Am. Méd. Ass.*, 1950, 143, 1041.

7a Beadenkopf. — *Pub. H. Rep.*, 1949, 64, 17.

8 Beadenkopf-Loosli. — *J.A.M.A.*, 1951, 146, 621.

8a Beamer-Smith-Barnett. .. *J. Pediat.*, 1944, 24, 270.

8b Biggs-Rigby. — *J. Pediat*, 1948, 32, 318.

8c Bing. — *Orvos Lapja*, 1946, 2, 29.

8d Birger-Riser. .. *N. Am. Vet.*, 1945, 26, 281.

8e Birkhauser. — *Rev. Suisse Tuberc.*, 1950, 5, 313.

9 Boe-Linden-Tveit. — *Acta Med. Scand.*, 1951, 139, 196.

9a Boltjes. — *J. Kansas Med. Soc.*, 1943, 44, 226.

10 Brandt. — *J. Path. Bact.*, 1950, 62, 259.

10a Briceno-Maaz. — *Rev. Policlin. Caracas*, 1944, 12, 238.

10b Broders-Dochat-Kenell-Vaughan. — *J.A.M.A.*, 1943, 22, 489.

10c Brown-Havens-Magath. — *Proc. Staff. Meet. Clin.*, 1940, 15, 812.

10d Brown-Poncher. — *Proc. Inst. Med. Chicago*, 1942, 14, 10.

11 Bunnell-Furcolow. — *Pub. H. Rep.*, 1948, 63, 299.

11a Brumpt. — *Parasitologie*, 1936. Edit. Masson et Cie, Paris, p. 1787.

11b Burden. — Cas inédit rapporté par Parsons-Zarafonetis.

11c Burus. — Cas cité par Parsons et Zărafonetis (1942).

11d Bullen. — *J. Path. Bact.*, 1949, 61, 117.

12 Callahan. — *Am. J. Trop. Med.*, 1944, 24, 363.

13 Campbell. — *J. Bact.*, 1947, 54, 263.

14 Campbell-Săslaw. — *Pub. H. Rep.*, 1951, 66, 16.

15 — *Pub. H. Rep.*, 1951, 66, 570.

15a — *Pub. H. Rep.*, 1949, 64, 551.

15b — *J. Lab. Clin. Med.*, 1948, 33, 1207.

16a Canceila-Freijo. — *Histoplasmosis Enf. de Darling.* Thesis. Collection Monographies Institut « Morelli », Montevideo, 1950.

16b Carpenter-Spino. — *Am. J. Dis. Child.*, 1952, 83, 589.

16c Casas Carnicero-Velăsco Alonso. — *Gas. Med. Esp.*, 1948, 19, 344.

16d Cassidy. — *Clin. Proc. Child. Hosp.*, 1948, 1, 168.

17 Catanei-Kervran. — *Arch. Inst. Past. Algérie*, 1945, 23, 169.

17a Catanei. — *Idem*, 1945, 23, 260.

18 Christie. — *Am. New-York Acad. Sc.*, e950, 50, 1283.

19 — *A. J. Trop. Med.*, 1951, 31, 742.

20 Christie-Middleton-Peterson-Mac Vickar. — *Pediatrics*, 1951, 7, 7.

21 Christie-Peterson. — *Am. J. Pub. H.*, 1945, 35, 1131.

22 — *J. Ped*, 1946, 29, 417.

22a — *J.A.M.A.*, 1946, 131, 658.

23 Ciferri-Redaelli. — *J. Trop. Med. Hyg.*, 1934, 37, 278.

23a — *Atti Istit Bot univ. Pavia*, 1938, 6, 247.

23b — *Arch. Ital. Med. spec.*, 1937, 1, 1.

23c — *Proc. 4th Int. Congress on Trop. Med. and Malaria*, 1948, 2, 1252.

23d Ciferri-Redaelli-Visocchi. — *Mycopathologia*, 1938, 1, 104.

23e Clemens-Barnes. — *South. Med. J.*, 1940, 33, 11.

24 Cole, Prior, Saslaw. — *J. A. Vet. M. A.*, 1950, 116, 135.

25 Colvin, Gore, Peters. — *Am. J. Med. Sc.*, 1944, 207, 378.

26 Conant. — *J. Bact.*, 1949, 41, 536; *Manual of Clinical Mycologia*, 1945, Saunder, Philadephia.

26a Cox-Smith. — *Arch. Path.*, 1939, 27, 717.
27 Crofton. — *Thorax*, 1950, 5, 340.
28 Cross-Howell. — *Pub. H. Rep.*, 1948, 63, 179.
28a Crumrine-Kessel. — *Am. J. Trop. Med.*, 1931, 11, 435.
28b Culbertson-Forey. — Comm. pers. à Parsons-Zarafonetis.
28c Currie. — Comm. pers. à Parsons et Zarafonetis.
29 Curtiss-Cawley. — *J. Urol.*, 1947, 57, 781.
30 Curtiss-Grekin. — *J.A.M.A.*, 1947, 134, 1217.
31 Dailey. — *Am. J .Digest Dis*, 1947, 14, 363.
32 Darling. — *J.A.M.A.*, 1906, 46, 1238.
33 — *Maryland Med. J.*, 1907, 1, 125.
34 — *Arch. Int. Med.*, 1908, 2, 107.
35 — *J. Exp. Med.*, 1909, 11, 515.
36 Da Rocha-Lima. — *Arch. Schifs u. Tropen. Hyg.*, 1912, 16, 79.
37 — *Centralbl. Bakteriol.*, 1913, 67, 233.
37a Davis-Neff. — *Am. J. Dis. Child.*, 1946, 71, 171.
37b Dawson. — Comm. pers. à Parsons-Zarafonetis (1944).
37c Dean. — *Arch. Oto-Laryngol.*, 1942, 36, 390.
38 De Monbreun. — *Am. J. Trop. Med.*, 1934, 14, 93.
38a — *Am. J. Trop. Med.*, 1939, 19, 565.
39 Derry-Card-Wilson-Duncan. — *Lancet*, 1942, 1, 224.
40 Dodd-Tompkins. — *Am. J. Trop. Med.*, 1934, 14, 128.
41 Duarte. — Comm. pers. à Madureira-Para (1944). *Mém. Inst. Oswaldo-Cruz*, 1946, 43, 457.
41a Dormer. — Comm. pers.; voir Mochi-Edwards.
41b Drouhet. — *Cours Institut Pasteur*, Paris, 21 oct. 1953.
41c Drouhet-Segretain. — *Ann. Inst. Pasteur*, 1952, 83, 381.
42 Emmons. — *Tr. New-York Acad. Sc.*, 1949, 11, 248.
43 — *Pub. H. Rep.*, 1949, 64, 892 et 1423.
44 — *Am. J. Pub. H.*, 1950, 40, 436.
45 Emmons-Ashburn. — *Pub. H. Rep.*, 1948, 63, 1416.
46 Emmons-Bell-Olson. — *Idem*, 1947, 62, 1642.
47 Emmons-Morlan-Hill. — *Idem*, 1947, 64, 1423.
48 Emmons-Olson-Elridge. — *Idem*, 1945, 60, 1383.
49 Ferebee-Furcolow. — *Pub. H. Rep.*, 1947, 62, 834.
49a Foshay. — *J. Lab. Clin. Méd.*, 1931, 17, 193.

50 Fréour-Arnoux-Laujac. — *J. Franç. Méd. Chir. Thorac.*, 1951, 5, 578.

50a Fréour. — *J. Méd. Bordeaux*, 1951, 5, 529.

51 Frisk-Hedenius. — Comm. pers. à Nilzen-Paldrock.

52 Furcolow. — *Postgrad. Med.*, 1950, 8, 15.

53 — *Pub. H. Rep.*, 1947, 62, 1717.

53a — *Pub. H. Rep.*, 1949, 64, 1363.

54 Furcolow-Bunnell-Tenenberg. — *Pub. H. Rep.*, 1948, 63, 169.

55 Furcolow-Emge-Bunnell. — *Idem*, 1948, 63, 1290.

56 Furcolow-Guntheroth-Wilils. — *J. Lab. Clin. Med.*, 1952, 40, 182.

56a Furcolow-High-Allen. — *Pub. H. Rep.*, 1946, 61, 1132.

57 Furcolow-Mantz-Lewis. — *Pub. H. Rep.*, 1947, 62, 1711.

58 Furcolow-Ruhe. — *Am. J. Pub. H.*, 1949, 39, 719.

58a Friess-Delvoye. — Cas cité par Langeron-Vanbreuseghem (1947).

58b Grasset-Press. — *Presse Médicale*, 1952, 60, 521.

58c Gray. — Cas cité par Parsons-Zarafonetis.

59 Grayston-Loosli-Alexander. — *Science*, 1951, 114, 323.

60 Groover-Cleve-Bornstein-Rice-Galloway-Macaloso. — *Arch. Int. Med.*, 1947, 80, 496.

60a Gunter-Lafferty. — *J. Med. Ass. Alabama*, 1940, 9, 337.

61 Hansmann-Schenken. — *Am. Rev. Tuberc.*, 1934, 10, 731.

61a Hausman-Miemstra. — *Med. Naarbl. Batavia*, 949, 2, 369.

61b Henderson-Pinkerton-Moore. — *J.A.M.A.*, 1942, 118, 885.

61c Hild. — *Am. J. Dis. Child.*, 1942, 63, 131.

61d Honck. — *Am. J. Med. Sc*, 1947, 3, 66.

61e Howell. — *Mycologia*, 1939, 31, 191; 1940, 32, 671; 1941, 33, 103.

62 — *Pub. H. Rep.*, 1947, 62, 631.

63 — *Pub. H. Rep.*, 1948, 63, 173.

63a Howell-Kipkie-Bruyere. — *Pub. H. Rep.*, 1950, 65, 722.

64 Humphrey. — *Arch. Int. Med.*, 1940, 65, 902.

64a Hunter. — Comm. pers. à Parsons-Zarafonetis.

65 Hutchison. — *J. Path. Bact.*, 1952, 64, 309.

65a Iams-Tenen-Flanagan. — *Am. J. Dis. Child.*, 1945, 70, 229.

65b Iams-Heith. — *J. Pédiat.*, 1947, 30, 123.

66 Jackson. — *Vét. Méd.*, 1951, 46, 329.

67 Janbon-Bertrand. — *Montpellier Méd.*, 1950, 37-38, 448.

67a Jellife. — *J. Trop. Méd.*, 1945, 52, 117.
68 Johnson-Mac Curdy. — *Am. Rev. Tuberc.*, 1952, 66, 497.
68a Johnston-Batson. — *Dis .of Chest.*, 1948, 19, 517.
68b Johnson-Derrick. — *Med. J. Australia*, 1948, 2, 518.
68c Jorstad-Moore. — Comm. pers. à Parsons-Zarafonetis.
69 Key-Large. — *J. Bone and Joint Surg.*, 1942, 24, 281.
69a Kelly-Woodruff. — *Am. Rev. Tuberc.*, 1949, 69, 269.
69b Kervran-Aretas. — *Bull. Soc. Path. Exotique*, 1947, 40, 270.
69c Kipkie-Howell. — *Arch. Path.*, 1951, 51, 312.
70 Kirsch. — *Ztschn. Tropen. Med. und Parasitol.*, 1951, 3, 86.
70a Kirsch-Fress. — *Med. Stuttgartt*, 1952, 26, 224.
70b Klingbay. — *J. Pediat.*, 1950, 36, 728.
70c Kneidel-Segall. — *Pediatrics*, 1949, 4, 596.
71a Krajian. — *J. Lab. Clin. Med.*, 1943, 28, 1602.
71b Kurung. — *Am. Rev. Tuberc.*, 1947, 55, 385.
71c Langeron-Vanbreuseghem. — *Précis de Mycologie*, 1953, p. 591 (Masson et Cie, éd., Paris).
71d Lecene. — Cité par Kervran-Aretas; cas rapporté par Brumpt (1936).
71e Lévy. — *Am. J. Trop. Med.*, 1946, 25, 241.
71f Lewis-Mary Hopper. — Introduction to *Medical Mycology*, 1948 (Year Book Publishers, Chicago).
72 Limerick. — *Brit. Med. J.*, 1951, 1, 885.
72a Little. — *Southern Med. J.*, 1950, 43, 909.
73 Loewen. — Cité par Beadenkopf-Loosli.
74 Loosli-Grayston-Alexander-Tanzi. — *Am. J. Hyg.*, 1952, 55, 392.
74a Long-Steams. — *Radiology*, 1943, 41, 144.
74b Lurie. — *South African Med. J.*, 1949, 23, 10.
74c Lynch-Alpern. — *J. Pediat.*, 1952, 38, 51.
75 Mac Kinnon - Artagavéytia - Allende - Vinechi - Nino - Terrada - Urzua - Alonso - Donoso. — *Ann. Fac. Med. Montevideo*, 1950, 35, 1117.
75a Mac Millian. — Comm. pers. à Mochi-Edwards.
75b Mac Wenney-Crowe-Dunlevy-Magan. — *J. M. A. Eire*, 1946, 19, 162.
76 Manwaring. — *Arch. Path.*, 1949, 48, 421.
76a Mac Craken. — *Thorax*, 1948, 3, 45.

77 Mac Leod-Emmons-Ross-Burke. — *J. Pediat.*, 1946, 28, 275.
78 Mac Vickar. — *J. Bact.*, 1951, 62, 137.
78a Madureira-Para. — *Am. J. Trop. Med.*, 1946, 26, 273.
78b Manchester. — Cité par Parsons et Zarafonetis.
78c Manteli-Froy. — Cités par Parsons-Zarafonetis.
78d Martin-Silba. — Cités par Meleney.
78e Meleney. — *Rev. Am. J. Trop. Med.*, 1940, 20, 603.
78f — *Am. Rev. Tuberc.*, 1941, 46, 240.
78g — *Am. J. Trop. Med.*, 1945, 25, 163.
79 Menges-Kintner. — *North Amer. Vet.*, 1951, 32, 692.
80 — *North Amer. Vet.*, 1951, 119, 411.
81 Middleton-Mac Vickar-Peterson. — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1950, 75, 164.
81a Miller-Keddie-Johnstone-Bostick. — *Arch. Dermat. Syph.*, 1947, 56, 715.
82 Mochi-Edwards. — *Bull. World Health Org.*, 1952, 5, 259.
82a Mohr. — *Handbuch der inneren Medizin. mal. infect.*, 1952 (Springer, edit., Berlin).
83 Moore. — *Ann. Missouri Botan. Garden*, 1934, 21, 347.
83a — Comm. pers. à Parsons-Zarafonetis, 1938.
83b — Comm. pers. à Parsons-Zarafonetis, 1943.
83c Moore-Jorstad. — *Ann. O.R.L.*, 1943, 52, 779.
84 Mosier-Barner-Davis. — *J. A. Vet. M. A.*, 1950, 116, 128.
85 Mutlu. — Communication au X^e^ *Congrès international médecine Ankara* (Turquie); cité par Mochi-Edwards.
85a Muller. — *Genesk Tidjschr. v. Nederland Indië*, 1932, 72, 889.
86 Negroni-Negri. — *Rev. Argentin. Dermatosif.*, 1946, 30, 212; cités par Cancela-Freijo.
86a Negroni. — *Rev. Inst. Bact. Buenos-Aires*, 1940, 9, 239.
86b — *Conferencia in Real Acad. Nacion. Med. Madrid*, 2 nov. 1950.
86c Nègre-Boquet. — *Ann. Inst. Past.*, 1918, 32, 215.
86d Nilzen-Paldrock. — *Acta Dermato-Venereologica*, 1953, 33, 4.
87 Norden. — *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, 1949, 70, 218.
88 Olson-Bell-Emmons. — *Am. J. Pub. Health*, 1947, 37, 441.
89 Olson-Ashburn. — Cités par Emmons (42).
90 Palmer-Amolsch-Schaffer. — *Arch. Dermat. Syph.*, 1942, 45, 912.

91 Palmer. — *Pub. H. Rep.*, 1945, 60, 513.
91a — *Pub. H. Rep.*, 1946, 61, 475.
91b Parsons. — *Arch. Path.*, 1942, 34, 229.
92 Parsons-Zarafonetis. — *Arch. Int. Med.*, 1945, 75, 1.
93 Pashev-Rimalovski-Makovski. — *Szv. Mikrob. Inst. Sofia.* 150, 1, 151.
94 Pates. — *Science*, 1948, 108, 383.
94a Pearl. — *J. Am. Chem. Soc.*, 1946, 68, 429 et 2180.
94b Pearl-Mac Coy. — *Idem*, 1947, 69, 3071.
94c — *Food Industries*, 1945, 17, 1458.
95 Perrin-Martinez-Baez. — *Rev. Inst. Salub. y Enferm. Trop.*, 1943, 4, 79.
95a Perrin. — Cité par Negroni et Balina.
96 Peterson-Christie. — *Am. Rev. Tuberc.*, 1948, 57, 300.
96a Phelps-Mallory. — *XV^e Ann. Rep. U. S. Fruit Cy Med. Dpt*, 1926, 115.
97 Prior-Cole-Torbet. — *Pub. H. Rep.*, 1949, 64, 1562.
98 Prior-Cole. — *Am. Rev. Tuberc.*, 1951, 63, 538.
98a Prior-Wilce-Palchanis. — *Pub. H. Rep.*, 1950, 65, 1132.
99 Rawson-Collins-Grant. — *Am. J. Med. Sc.*, 1948, 215, 363.
99a Ramsey-Appelbaum. — *Am. J. Path.*, 1942, 12, 85.
99b Ramneantu. — Comm. pers. à Mochi-Edwards (Roumanie).
99c Redaelli-Ciferri. — *J. Trop. Med. Hyg.*, 1934, 37, 278.
100 — *Trattato di Micopatologia Umana*, vol. V, Firenze, 1942.
100a Reid-Scherer-Herbert-Irving. — *J. Lab. Clin. Med.*, 1942, 27, 419.
100b Reinman-Price. — *Pensylvania Med. J.*, 1949, 52, 367.
100c *Report from Council for Scientific and Industrial Research Unit in Tuberculosis*, Durban, 1950 (Afrique Australe).
100d Rhodes-Conant-Glesne. — *J. Pédiat.*, 1941, 18, 235.
101 Richman. — *North Am. Vet.*, 1948, 29, 710.
102 Riehl. — *Arch. Derm. und Syph.*, 1925, 148, 392 (Autriche).
102a Riley-Watson. — *Minnesota Med.*, 1926, 9, 97.
102b — *Am. S. Trop. Med.*, 1926, 6, 271.
102c — *Bull. of Inst. Pasteur*, 1927, 25, 122.

102d Rivolta-Micellone. — *Giorn. Anat. Fisiol. Pat. animali domestici*, 1883, 15, 143.

103 Robinson-Mac Vickar. — *Am. J. Vet. Res.*, 1952, 13, 214.

103a Rocher. — *Soc. Franç. Path. Resp.*, séance 11 déc. 1949.

103b — *J. Franç. Méd. et Chir. thorac.*, 1950, 3-4, 293.

103c Rossini. — *Giorn. Ital. Tuberc.*, 1948, 2, 4, 211.

103d Rossi. — *Encyc. Méd. Chirurg. Pédiat.* (2e *enf.*), 1953, 26.167.

104 Ruhe-Cazier. — *J. Am. Vet. A. M.*, 1949, 114, 47.

104a Saglam. — Report to the 5*th Intern. Congress of Comp. Path.*, 1949.

105 Saglam. — *Schweiz. Med. Wchnschr.*, 1946, 76, 1153.

106 Salvin. — *J. Bact.*, 1947, 54, 655.

107 — *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, 1947, 66, 342.

108 — *J. Lab. and Clin. Med.*, 1949, 34, 1096.

109 — *J Bact.*, 1950, 59, 312.

110 — *J. Immunol.*, 1950, 65, 617.

111 Salvin-Hottle. — *J. Immunol.*, 1948, 60, 57.

112 Saslaw-Campbell. — *J. Lab. and Clin. Med.*, 1948, 33, 811.

113 — *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, 1948, 68, 559.

114 — *Pub. Health Rep.*, 1949, 64, 290.

115 — *Pub. Health Rep.*, 1949, 64, 424.

116 — *Am. J. Pub. Health*, 1950, 40, 427.

117 — *J. Lab. and Clin. Med.*, 1950, 35, 780.

118 Scheff. — *Yale J. Biol. and Med.*, 1945, 18, 41.

119 Scheff and Pfeifer-Scheff. — *Am. Rev. Tuberc.*, 1950, 62, 374.

119a Schlumberger-Service. — *Am. J. Med. Sc.*, 1944, 207, 230.

120 Schultz. — *Verh. Dstch. Path. Ges. Frankfurt A. M.*, 1937, p. 483.

121 Schwarz-Baum. — *J. Invest. Dermat.*, 1952, 18, 3.

121a Scott. — *J. Pediat.*, 1941, 19, 668.

121b Shaffer-Shaul-Mitchell. — *J.A.M.A.*, 1939, 113, 484.

121c Shortt. — *Indian J. of Med. Res.*, 1922-23, 10, 908.

121d Senevet-Catanei. — *Encyc. Med. Chirurg. Mal. Infect.*, 1949, 8130.

121e Silverman. — *Am. J. Rœntg. Rad. Therap.*, 1950, 64, 747.

121f Simson-Barnetson. — *J. Path. Bact.*, 1942, 54, 229.
122 Smith-Saito-Beard-Rosenberg-Whiting. — *Am. J. Pub. Health*, 1949, 39, 722.
122a Smith and coll. — *Am. J. Pub. Health*, 1946, 36, 1394.
122b Smith. — *Med. Clin. North America*, 1943, 27, 290.
122c Sontag-Allen. — *J. Pediat.*, 1947, 30, 657.
122d Steiner. — Cité par Parsons et Zarafonetis (1940).
122e Stingly. — Cité par Parsons et Zarafonetis (1937).
122f Strong. — Cité par Meleney.
122g Tager-Liebow. — *Yale J. Biol. Med.*, 1942, 14, 469.
123 Tassinari. — *Giorn. di Clin. Med.*, 1947, 28, 399.
124 — *Bull. Ist. Sieroterap. milanese*, 1948, 27, 49.
125 Tenenberg-Howell. — *Pub. Health Rep.*, 1948, 63, 163.
125a Thomas-Morehaed. — *North Carolin. Med. J.*, 1943, 4, 378.
126 Thuringer. — *Arch. Path.*, 1944, 37, 140.
126a Ulus. — Comm. pers.; voir Mochi-Edwards.
126b Ustvedt. — Comm. pers.; voir Mochi-Edwards.
127 Van Pernis-Benson-Holinger. — *J.A.M.A.*, 1941, 117, 436.
127a Wade. — Cité par Meleney (1926).
128 Watson. — *Folia haemat.*, 1928, 37, 70.
28a Weller. — Cité par Parsons et Zarafonetis.
128b Wheeler-Friedman-Saslaw. — *Am. J. Dis. Child.*, 950, 79, 806.
128c White-Hill. — *Am. Rev. Tuberc.*, 1952, 62, 1.
128d Willela-Madureirapara. — *Rev. Brasil. Biol.*, 1941, 1, 449.
128e William-Cromartie. — *Ann. Intern. Med.*, 1940, 13, 2, 166.
129 Wohlwill-Morales. — *Lisboa Med.*, 1944, 20, 403.
130 Womack. — Cité par Peterson and Christie.
130a Wood-Moore. — *J. Missouri Med. Ass.*
130b Worgan. — *Bull. Sc. Med. Univ. Maryland*, 1945, 30, 69.
130c Wrisht-Hatchel. — *Am. Intern. Med.*, 1941, 15, 309.
130d Zahn. — *Am. Rev. of Tuberc.*, 1948, 59, 636.
130e Zapatero. — *Rev. Espagn. de Tuberc.*, 1950, 19, 193, 363.
131 Zarafonetis-Lindberg. — *Univ. Hosp. Bull. Am. Arbor.*
132 Zeidberg-Ajello-Runyon. — *Am. J. Pub. Health*, 1952, 42, 930.
133 Zeidberg-Dillon-Gass. — *Am. J. Pub. Health*, 1951, 41, 80.
133a Zwerling-Palmer. — *J.A.M.A.*, 1947, 34, 691.

*Nous ne saurions terminer cet ouvrage sans dire combien l'Imprimerie Sammarcelli Frères à facilité notre tâche en se mettant à notre entière disposition.*

*A tous - direction et personnel - vont nos sincères remerciements.*